

UNIVERSITÉ PARIS-SUD – FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

Année 1974

25

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Pierre VACARISAS

Né le 13 novembre 1948 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

**Troubles du métabolisme de l'eau
et Hyponatrémie
dans les insuffisances Antéhypophysaires.
A propos de huit observations.**

Président : Professeur **J. B. BOUVIER**

UNIVERSITÉ PARIS-SUD – FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

Année 1974

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Pierre VACARISAS

Né le 13 novembre 1948 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

**Troubles du métabolisme de l'eau
et Hyponatrémie
dans les insuffisances Antéhypophysaires.
A propos de huit observations.**

Président : Professeur **J. B. BOUVIER**



Au Professeur Jean-Baptiste BOUVIER,
Médecin des Hôpitaux,

qui m'a fait l'honneur d'accepter
la Présidence de cette thèse.
Avec ma très respectueuse consi-
dération.

Au Docteur Pierre AUBERT,
Médecin des Hôpitaux,

qui m'a donné le sujet de cette
thèse.

Avec mes sentiments respectueux
de sincère et profonde reconnais-
sance.

Au Professeur Agrégé Jeanne LAINEE,

en sincères et respectueux hommages.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

MM. les Professeurs

DEPARIS M.

ETIENNE J.-P.

MM. les Docteurs

HAMBURGER J.

BACH C.

FRILEUX C.

LEROY B.

avec l'expression de ma profonde
gratitude.

A mes Parents,
A ma Famille,
A mes Amis,

avec toute mon affection.

Des troubles du métabolisme de l'eau sont souvent observés dans les insuffisances antehypophysaires. Bien qu'ils soient le plus souvent latents, ils peuvent cependant apparaître avec une fréquence non négligeable au premier plan du tableau clinique de l'hypopituitarisme. C'est ce que nous nous proposons d'illustrer à partir de huit observations de malades atteints d'insuffisance antehypophysaire hospitalisés dans le service du Dr Aubert à l'hôpital Paul Brousse de Villejuif, et à la lumière de données physiopathologiques extraites de la littérature.

En conséquence, notre exposé comportera deux parties :

- la première partie sera consacrée à la présentation des observations;
- dans la deuxième partie, après un rappel sur la physiopathologie des troubles du métabolisme de l'eau dans les insuffisances antehypophysaires, nous ferons les commentaires qu'appellent ces observations.

I^{re} PARTIE

Observation n° 1 :

Madame O., une jeune femme de 20 ans, est hospitalisée le 20 novembre 1972. Elle est adressée par son médecin traitant pour suspicion de syndrome de SHEEHAN. L'histoire clinique de cette malade sans antécédents particuliers est la suivante :

Le 8 juin 1971, Mme O. accouche d'un garçon au terme d'une première grossesse qui s'est déroulée normalement. L'accouchement, difficile, est suivi d'une hémorragie nécessitant la transfusion d'au moins un litre de sang.

Dans les suites de couches on note l'absence de montée laiteuse. Le retour de couches ne se produit pas au bout de six semaines et progressivement s'installe un tableau de déficit polyendocrinien, cause de l'hospitalisation un an et demi après l'accouchement.

A l'arrivée dans le service Mme O. se plaint d'une asthénie importante qui l'oblige à se reposer en cours de journée. L'interrogatoire révèle, outre l'aménorrhée secondaire sans bouffées de chaleur, l'existence d'une frilosité anormale, d'une perte de la libido, d'une frigidité, et par ailleurs un amaigrissement de dix kilos en un an.

A l'examen, on note un certain degré d'apathie et de ralentissement intellectuel. Le visage est pâle, ridé, avec une légère bouffissure; les aréoles des seins sont décolorées; la peau est sèche, facile à plisser; la pilosité axillaire a disparu, la pilosité pubienne est très réduite; les cheveux sont d'abondance normale.

La thyroïde n'est pas palpable. Le toucher vaginal perçoit un vagin atrophique et un col utérin petit.

La pression artérielle (P.A.) est basse; en l'absence de traitement elle restera toujours comprise entre 80 et 90 mm Hg pour la systolique et 50 et 60 mm Hg pour la diastolique.

Sur le plan cardio-vasculaire on note une bradycardie à 56/mn, une abolition du premier bruit et un bas voltage à l'E.C.G.

Le reste de l'examen est normal; en particulier on ne retrouve aucune anomalie au niveau des paires crâniennes.

La température se maintient autour de $36,5^{\circ}$.

La diurèse est paradoxalement élevée : près de 3 litres par 24 heures en l'absence de tout traitement.

Ainsi au terme des investigations cliniques, l'association de signes d'insuffisances thyroïdienne, surrénale et gonadique fait porter le diagnostic probable d'insuffisance antehypophysaire.

Les examens complémentaires vont confirmer l'hypopituitarisme :

- le cortisol plasmatique est effondré. Son dosage durant le nycthémère montre :

à 10 heures	=	0,6	microg/100 ml
à 12	»	=	1,25
à 18	»	=	1,9
à 23	»	=	0,6

Il existe une certaine réactivité de la surrénale puisque après synacthène le cortisol plasmatique s'élève de $3,75$ à $8,15$ microg/100 ml.

Les taux de base des 17 OH et 17 CS urinaires sont très faibles, respectivement $0,8$ et $0,5$ mg/24 h.

Après synacthène retard les 17 OH sont retrouvés à des taux subnormaux ou normaux : $2,5$ puis $3,5$ mg/24 h, alors que les 17 CS sont toujours très faibles = 1 mg/24 h, puis traces.

- Le taux d'aldostérone urinaire, à 4 microg/24 h, se situe un peu au-dessous des valeurs normales.
- La F.S.H. est à un taux très faible, inférieur à 3 U.S.
On ne retrouve que des traces de prégnandiol et de phénol-stéroïdes dans les urines.
- La S.T.H. plasmatique n'est pas influencée par l'épreuve au synacthène (1 mg I.V.) :

$1,2$ millimicrogramme/ml au temps 0 ($n = 0$ à 5)			
< 1	»	»	45 mn ($n = 19,4 \pm 3,5$)
< 1	»	»	60 mn ($n = 17,7 \pm 3,2$)

- Sur le plan thyroïdien :

R.A. = 580 ms à G, 520 ms à D.

Une épreuve au T.R.H. montre l'absence de modification du taux de T.S.H. après injection de T.R.H. Cependant, on note une anomalie dans le contexte d'insuffisance hypophysaire : le taux de T.S.H. est nettement supérieur à la normale.

Les dosages de thyroxine montrent des taux bas, successivement à 0,6 et 0,4 microg/100 ml.

Par ailleurs :

- la glycémie est basse à 0,54 g/l;
- l'hyperglycémie provoquée ne dépasse pas 0,70 g/l à la trentième minute;
- l'hémogramme montre une anémie à 3 400 000 GR, avec un hématocrite à 31 %, une hémoglobine à 10,5 g. Il y a 1 % de réticulocytes, 8 600 GB avec une formule normale, et 180 000 plaquettes/mm³;
- la V.S. est à 33 à la première heure, 70 à la deuxième heure;
- le F.O. et le champ visuel sont normaux;
- les radiographies de la selle turcique ne montrent ni anomalies morphologiques ni calcifications;
- le bilan phospho-calcique est normal;
- le tracé électro-encéphalographique met en évidence des signes discrets de dysrythmie cérébrale d'origine profonde;
- la radio de thorax montre un petit cœur;
- les ionogrammes sanguins sont dans les limites de la normale;
- une mesure de la clearance de l'eau libre est pratiquée sur deux périodes :
 - de 22 h à 7 h (en restriction hydrique)
= + 0,35 ml/mn,
 - de 7 h à 12 h (après surcharge hydrique de 20 ml/kg)
= + 0,56 ml/mn.

Au total, les dosages statiques montrent l'existence d'insuffisances gonadique, surrénale, thyroïdienne et somatotrope marquées. Les épreuves dynamiques (élévation nette de la cortisolémie après synacthène, absence d'augmentation de la S.T.H. plasmatique après stimulation, absence d'influence du T.R.H. sur le taux de T.S.H.) confirment l'origine hypophysaire des troubles.

Etant donnés les antécédents de Mme O. on évoque d'emblée un hypopituitarisme du post-partum. On est cependant frappé par l'existence d'une diurèse élevée, d'une clearance de

l'eau libre positive, associée à une osmolalité urinaire basse, tous signes qui font suspecter la coexistence d'une atteinte post-hypophysaire.

La recherche d'une autre étiologie reste vaine : l'examen neurologique est tout à fait normal, il en est de même des examens oculaires et des radios de la selle turcique.

Le traitement hormonal est institué le 29 novembre 1972 en raison d'une hypothermie relative persistant autour de 36° et surtout d'une P.A. qui reste basse à 8 ou 9 de maxima. On commence avec 25 mg de cortisone, puis on passe à 37,5 mg/24 h, la P.A. restant toujours basse. Le traitement par extraits thyroïdiens est mis en route à doses progressives à partir du 7 décembre 1972.

Sous traitement, la diurèse est élevée, entre 3 et 4 l/24 h. La clearance de l'eau libre est, bien entendu, positive à plusieurs reprises.

On laisse sortir la malade le 14 décembre 1972 avec 37,5 mg/24 h de cortisone et 10 cg/24 h d'extraits thyroïdiens.

Elle est revue régulièrement en consultation. L'amélioration clinique est nette en ce qui concerne l'insuffisance antehypophysaire :

- disparition de l'asthénie et de la frilosité;
- disparition des rides et de la paleur;
- les pilosités axillaires et pubiennes commencent à réapparaître;
- réapparition également de la libido;
- il est intéressant de noter que la patiente a même eu des règles pendant une journée, peu abondantes, en janvier 1973;
- le R.A. enfin, est devenu normal.

Par contre, il se confirme l'existence d'un diabète insipide qui s'exprime mieux sous traitement de l'insuffisance surrénale : la malade boit 5 l/24 h et se lève 4 ou 5 fois la nuit pour boire.

En conséquence, Mme O. est réhospitalisée le 19 février 1973 pour faire un bilan de ce diabète insipide et compléter l'exploration hypophysaire après suspension du traitement substitutif par la cortisone.

- Au cours de ce nouveau séjour dans le service, on trouve :
- à la N.F.S. : 4 000 000 GR avec une Hb à 12 g, un Ht à 37 %, 5 900 GB et 230 000 plaquettes;

- la V.S. est à 10 à la première heure, 32 à la deuxième;
- la glycémie est à 0,74 g/l;
- un test à la métopirone est pratiqué : il montre un taux nul du cortisol de base avec absence totale d'élévation du composé S, confirmant le déficit corticotrope;
- les taux de M.S.H. sont dans les limites inférieures de la normale et ne montent pas du tout sous métopirone;
- des tomographies de face et de profil montrent une loge hypophysaire tout à fait normale.

En ce qui concerne les troubles du métabolisme hydrique, on constate que la diurèse reste élevée, supérieure à 3 litres par jour pendant toute la période de sevrage en cortisone. Dans le même temps, la clearance de l'eau libre est toujours positive : + 1,68 ml/mn pendant la restriction hydrique, et + 1,43 ml/mn après charge hydrique de 20 ml/kg.

Le diabète insipide ne peut malheureusement pas être exploré comme il aurait été souhaitable : une épreuve à l'eau salée doit être interrompue, la malade la supportant mal et vomissant.

Mme O. sort le 3 mars 1973 avec une ordonnance de cortisone et d'extraits thyroïdiens; son diabète insipide est traité par 1 comprimé de TEGRETOL et 2 comprimés de LIPAVLON par jour.

La malade a été revue plusieurs fois en consultation depuis : l'amélioration a été nette tant sur le plan de l'insuffisance antehypophysaire (nouvel écoulement menstruel minime en mars 1973) que sur le plan du syndrome polyuropolydipsique; en mars 1973 la patiente absorbait encore 2,5 litres en plus des liquides usuels et se levait deux fois la nuit pour uriner. En juin 1973, le TEGRETOL et le LIPAVLON ont été arrêtés sans que la soif ne devienne plus vive.

Remarques :

Deux points méritent quelques commentaires :

- Tout d'abord l'existence d'un taux de T.S.H. élevé contrastant avec les taux bas de thyroxine. Ces deux données ne sont pas incompatibles et on sait que la fixation d'iode peut se montrer subnormale ou normale au cours d'une hypothyroïdie d'origine pituitaire organique et qu'une destruction même étendue de l'antehypophyse réduit moins la sécrétion de T.S.H. qu'une carence en T.R.F. (ce fait est confirmé par l'étude des malades ayant subi une hypophysectomie subtotale pour tumeur).

Les fixations très basses seraient le fait d'une carence en T.R.F., carence qui tarit la sécrétion de T.S.H. dans une antehypophyse même potentiellement intacte. On les observe dans les panhypopituitarismes vraisemblablement hypothalamiques avec antehypophyse réactivable (séquelles de méningo-encéphalite, traumatismes crâniens, psychasthénie, etc.).

A l'opposé, en cas de tumeur hypophysaire ou juxta-hypophysaire, quel que soit le degré réel de la sécrétion thyroïdienne, la fixation est rarement inférieure à 25 % et souvent même supérieure à la normale.

- La réapparition d'un écoulement menstruel à deux reprises sous traitement témoigne de l'existence d'une légère activité ovarienne. Des retours des règles avec décalage thermique ont été observés dans des syndromes de SHEEHAN après quelque temps de traitement. Il semble donc que la correction de la double insuffisance cortico-surrénale et thyroïdienne puisse rétablir une certaine activité gonadotrophique. En faveur de cette hypothèse, on peut noter que dans le cas de Mme O. des dosages de F.S.H. et L.H. sériques ont montré des taux normaux.

Observation n° 2 :

Madame P., âgée de 47 ans, est admise dans le service le 12 novembre 1970. L'histoire de sa maladie est bien ancienne puisque d'elle-même la malade en fait remonter le début à son dernier accouchement qui date de 1949.

Auparavant, cette femme sans antécédents médicaux ou chirurgicaux notables, normalement réglée depuis l'âge de 13 ans, avait eu deux accouchements sans problèmes en 1946 et 1948, au terme de grossesses normales.

Le troisième accouchement, en 1949, sera par contre rendu dramatique par la survenue d'une hémorragie de la délivrance très importante puisque Mme P. se souvient que le médecin qui pratiquait l'accouchement à domicile ne lui trouvait plus ni pouls ni tension.

Conduite à l'hôpital, la malade put finalement être sauvée grâce à une révision utérine et de nombreuses transfusions sanguines.

Les signes constituant le tableau clinique qui motive l'hospitalisation de 1970 vont dès lors apparaître et s'accroître progressivement au fil des années.

L'interrogatoire précise en effet que le dernier accouchement n'a été suivi ni de montée laiteuse ni de retour de couches. Mme P. présente depuis une aménorrhée qui ne s'est jamais accompagnée de bouffées de chaleur.

On retrouve par ailleurs, associées à l'aménorrhée, une friabilité et surtout une asthénie très importante :

- asthénie physique (d'autant plus remarquée que Mme P. vivait à la campagne) avec épuisement au moindre effort;
- mais aussi asthénie psychique avec désintérêt pour la lecture, tendance mélancolique, et arrêt de son métier de couturière.

L'examen clinique est pour sa part également très évocateur : le visage est particulièrement pâle, légèrement bouffi, avec de fines rides, notamment verticales entre la bouche et le nez; la peau est fine, sèche, facile à plisser; il existe une dépigmentation des aréoles mammaires; les creux axillaires sont secs, leur pilosité a disparu, comme celle du pubis.

La P.A. est basse à 9,5/5.

La température oscille entre 36 et 36,8°.

On note une bradycardie à 52/mn; les bruits du cœur sont diminués, l'E.C.G. montre un bas voltage avec aplatissement des ondes T.

Les examens complémentaires confirment l'insuffisance antehypophysaire diagnostiquée cliniquement :

— sur le plan gonadique :

- la F.S.H. est à un taux faible mais mesurable : positif limite à 3 U.S./24 h, négatif à 40 U.S.;

— le bilan thyroïdien révèle :

- R.A. normal à 300 ms;
- cholestérol sanguin à 3,10 g/l; les lipides totaux sont à 9,5 g/l;
- la scintigraphie objective une répartition hétérogène du radio-élément au sein d'une thyroïde de dimensions sensiblement normales;
- la fixation thyroïdienne est abaissée :
 - 2 % à 2 h 30;
 - 3 % à 6 h 00;
 - 8 % à 24 h 00;
- le P.B.I. est également inférieur à la normale : 2,8 microg/100 ml;

- après stimulation par la T.S.H. on obtient une réponse satisfaisante de la thyroïde, en accord avec l'hypothèse du panhypopituitarisme; la fixation est alors :
 - 31 % à 4 h 00;
 - 44 % à 6 h 00;
 - 73 % à 24 h 00;
- la recherche d'anticorps antithyroïdiens est négative;
- l'étude de la fonction surrénalienne est également significative :
 - le cortisol plasmatique est effondré à 1 microg/100 ml. Il s'élève à 3,8 une demi-heure après injection de synacthène;
 - les 17 CS et 17 OH urinaires sont à des taux très faibles avant et après synacthène :

avant synacthène :	17 CS	=	0,5 mg/24 h
	17 OH	=	1,5 »
après synacthène :	17 CS	=	1 »
	17 OH	=	1,5 »
- les dosages plasmatiques de la S.T.H. montrent l'insuffisance somatotrope puisque les taux ne sont pas influencés par une stimulation provoquée à l'aide de l'injection I.V. de 0,5 mg de synacthène :

1,9 millimicrogramme/ml au temps 0
1,9 » » après 30 mn
1,6 » » après 60 mn

En ce qui concerne les autres examens :

- la N.F.S. montre une anémie à 3 300 000 puis 3 450 000 GR. Les globules blancs et les plaquettes sont normaux;
- une étude de la masse sanguine met en évidence une diminution du volume sanguin (61 ml/kg pour une normale à 66 ml/kg) due essentiellement à un abaissement significatif du volume globulaire : 17 ml/kg (pour une normale à 23 ml/kg), alors que le volume plasmatique est normal (44 ml/kg pour une normale à 43 ml/kg);
- l'hyperglycémie provoquée montre un aplatissement de la courbe sans hypoglycémie secondaire anormale; la glycémie de départ est à 0,80 g/l avec une flèche à 30 minutes ne dépassant pas 1,06 g/l;
- le ionogramme sanguin est normal;
- les radiographies et les tomographies de la selle turcique sont normales.

Au terme de ces investigations, l'insuffisance hypophysaire peut donc être tenue pour certaine, les antécédents de la malade permettant de la rattacher à une nécrose ischémique du post-partum.

Mme P. quitte le service le 27 novembre 1970 avec un traitement par l'hydrocortisone et des extraits thyroïdiens.

L'amélioration clinique va être nette : la malade est transformée, beaucoup plus dynamique; la pâleur régresse. Seul problème : l'apparition d'une obésité (58,5 kg en novembre 1970, 75 kg en mars 1972); cette prise de poids est considérée comme un embonpoint familial; elle est sans doute mise en évidence par la correction de l'insuffisance antehypophysaire.

De nouveaux bilans paracliniques ont pu être pratiqués en mars et en septembre 1972.

En mars 1972 :

— il subsiste une note d'hypothyroïde qui s'objective cliniquement par une bradycardie à 60/mn :

- R.A. = 400 ms à D, 360 ms à G;
- cholestérol = 3,45 g/l;
- lipides totaux = 8,5 g/l;

— sur le plan surrénalien, alors que la malade a 10 mg par jour d'hydrocortisone depuis plus d'un an :

- P.A. = 14/8;
- cycle nycthémeral du cortisol :

3	microg/100 ml	à	8 heures
12,8	»	à	12 »
2,3	»	à	20 »
2	»	à	24 »

Le taux de base de 3 microg/100 ml s'élève jusqu'à 5,6 microg une demi-heure après synacthène.

D'autre part, un dosage de l'aldostéronurie des 24 heures montre un taux à 4 microg/24 h, qui est un peu au-dessous de la normale (sous régime normalement salé);

— par ailleurs, on trouve :

- une légère anémie à 3 800 000 GR, avec un Ht à 36 %;
- la masse sanguine n'a pratiquement pas subi de modifications depuis novembre 1970 :

volume sanguin	= 61 ml/kg;
volume globulaire	= 18 ml/kg;
volume plasmatique	= 43 ml/kg;
- le F.O. est normal;

- l'H.G.P. montre une flèche à 1,56 à 30 mn et une hypoglycémie secondaire prolongée; les chiffres sont les suivants : 0 = 0,86 g/l; 30' = 1,56; 60' = 1,52; 90' = 0,90; 120' = 0,86; 150' = 0,60; 180' = 0,58.

En septembre 1972 :

- F.S.H. : positive à 3 U.S./24 h
 négative à 40 »
- le cortisol plasmatique reste faible à 2,5 microg/100 ml;
- l'hypothyroïdie est bien corrigée :
 - R.A. = 280 ms;
 - iode sérique total = 6,8 microg/100 ml (n = 4 à 7);
 - iodémie organique = 6,2 » (n = 4 à 7);
- une mesure de la clearance de l'eau libre est pratiquée qui s'avère normale :
 - de 22 h 30 à 7 h 00 (restriction hydrique) :
CH₂₀ = 0,83 ml/mn;
 - de 7 h 00 à 12 h 30 (après absorption de 20 ml/kg d'eau à 7 h) : CH₂₀ = + 1,35 ml/mn.

Observation n° 3 :

Monsieur J., 37 ans, est hospitalisé à La Charité-sur-Loire en juillet 1970. Depuis un an environ, il présentait des céphalées et des vomissements matinaux, auxquels s'étaient associés des troubles de l'équilibre depuis quelques semaines et un état confusionnel depuis quelques jours. La suspicion d'une hypertension intra-crânienne le fait diriger dans un service de chirurgie (Professeur agrégé Aboulker, hôpital de La Pitié).

L'examen clinique est alors strictement normal, mais le gamma-encéphalogramme, l'encéphalographie gazeuse fractionnée et les artériographies décèlent une tumeur occupant la région supra et rétro-sellaire, bombant dans le troisième ventricule. Malgré l'hypothèse d'un vraisemblable gliome hypothalamique, une exploration neuro-chirurgicale est décidée et le 5 août 1970 celle-ci montre une masse sortant de l'hypothalamus, ayant l'allure d'un cortex gliomateux jaune, mou, boursofflé; sa surface est parcourue de nombreux vaisseaux qui font renoncer à la biopsie; aucune exérèse n'est pratiquée.

Une radiothérapie est immédiatement entreprise, et d'août à octobre 1970, le malade reçoit 2 500 rads sur la région hypothalamo-hypophysaire. L'apparition progressive, durant cette période, d'une lassitude et d'un teint pâle font évoquer la pos-

sibilité d'une nécrose hypophysaire post-radiothérapique puisque le malade reçoit après octobre 1970, 10 cg d'extraits thyroïdiens par jour et transitoirement 15 mg d'hydrocortisone.

L'état clinique reste néanmoins satisfaisant, en dehors de l'existence d'un syndrome polyuropolydipsique (environ 3-4 litres-24 heures) qui serait apparu peu avant l'intervention et qui avait été transitoirement majoré pendant les 4 à 5 premiers jours suivant celle-ci.

Le 19 novembre 1971, Monsieur J. est admis à Paul-Brousse parce qu'il est confus et qu'il est fébrile (38,5°) depuis quelques jours.

Il existe des signes neurologiques qui consistent en une attitude guindée de la tête; la nuque est raide mais il n'y a pas de signes méningés vrais. Le malade est confus, désorienté, ce qui gêne l'appréciation exacte d'un trouble du langage qui paraît néanmoins d'ordre aphasique puisque la dénomination des objets est impossible mais leur désignation reste normale. La force musculaire, la sensibilité, les réflexes sont normaux; on note une discrète paralysie faciale gauche de type central. L'existence d'un flou pupillaire et d'une hyperleucocytose sanguine avec polynucléose neutrophile (15 000 GB, 73 % de polynéutro.) incitent à diriger de nouveau le malade à La Pitié.

Les résultats des examens complémentaires (extension droite de la tumeur au gamma-encéphalogramme) n'entraînent aucune sanction chirurgicale et Monsieur J. revient dans le service.

L'aphasie et l'état confusionnel ont alors complètement disparu. Le syndrome polyuro-polydipsique qui était modéré quand le patient était à son domicile (3-4 l/24 h) et qui avait complètement disparu pendant l'épisode confusionnel est réapparu tandis que l'état psychique s'améliorait; il est considérable à son retour dans le service : la diurèse atteint et dépasse 8 l/24 h.

Mais en une semaine, en régime libre, normalement salé, la polyurie et la soif vont diminuer, la diurèse va se stabiliser à 4 à 5 l/24 h.

Les examens complémentaires sont orientés vers deux buts principaux :

- bilan du syndrome polyuro-polydipsique;
- bilan de la fonction antehypophysaire, chez ce malade pâle, asthénique, qui n'a plus de pilosité axillaire, dont les mamelons sont dépigmentés.

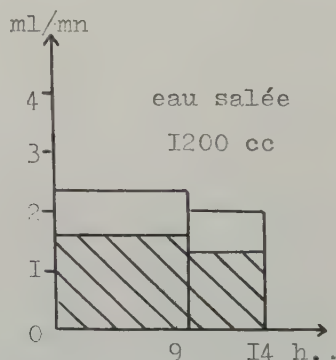
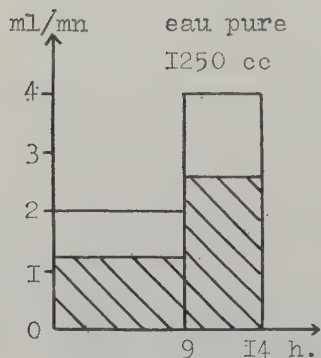
1° Il s'agit bien d'un diabète insipide vrai qui traduit vraisemblablement l'extension tumorale :

- la densité urinaire est constamment égale à 1 000;
- l'osmolalité plasmatique est basse : 288, 296, 293 milliosmoles.

Des épreuves de restriction hydrique, charge en eau, charge en eau salée, montrent une clearance de l'eau libre constamment positive. En période de restriction hydrique absolue de 22 h 30 à 8 heures du matin, au cours de deux épreuves, le débit urinaire est trouvé à 2,03 et 2,31 ml/mn, l'osmolalité urinaire est inférieure à celle du plasma (respectivement 121 et 93 milliosmoles, contre 288 et 296 pour le plasma). La clearance de l'eau libre est positive : + 1,18 ml/mn la première fois; + 1,61 ml/mn la deuxième fois.

Une charge hydrique, apport d'eau pure, succède à la première épreuve et la clearance se positive encore : 2,57 ml/mn.

Une charge en eau salée succède à la deuxième épreuve : l'osmolalité urinaire reste basse (103 mosm.), la clearance de l'eau libre reste positive : + 1,305 ml/mn (voir figure).



Observation n°3: épreuves de restriction hydrique, de dilution, d'absorption d'eau salée.

débit urinaire
 clearance de l'eau libre

Cette seconde épreuve est mal tolérée : le malade a très soif, est fatigué, perd 1 kg; sa P.A. maxima passe de 11 à 9 mm Hg.

Au total, la positivité permanente de la clearance de l'eau libre, l'efficacité de la lysine-vasopressine dont 2 pulvérisations ont suffi pour réduire la diurèse à 3 litres, affirment le diabète insipide.

2° L'insuffisance antehypophysaire soupçonnée cliniquement est confirmée par les examens biologiques :

— fonction gonadotrope : G.U.T. < 3 U.S.;

— fonction corticotrope :

● cortisol plasmatique = 2,5 microg/100 ml;

● 17 CS = 2 mg/24 h;

● 17 OH = 0,5 »

● un test au synacthène élève de façon significative le cortisol plasmatique :

8 h = 2,4 microg/100 ml;

15 h = 14,6 »

19 h = 16,9 »

● le test à la métopirone est négatif : les stéroïdes urinaires restent à 2,5 mg pour les 17 CS et 1 mg pour les 17 OH. Cette insuffisance cortico-surrénale d'origine haute n'a pas de traduction sur l'ionogramme sanguin : Na = 138 meq/l, K = 3,5 meq/l, Cl = 97 meq/l;

— fonction thyroïdienne :

● l'iode hormonal et l'iode total sont à la limite inférieure de la normale :

I.H. = 3 microgrammes;

I.T. = 4,5 »

● les résultats obtenus après stimulation par la T.S.H. ne nous sont pas encore parvenus;

— le dosage statique de la S.T.H. est bas = 1 millimicrog./ml;

— la glycémie est constamment abaissée = 0,80-0,75 g/l.

Il existe donc une insuffisance antehypophysaire prédominant sur les secteurs cortico et somatotrope.

Sur le plan thérapeutique, Monsieur J. est traité :

— pour son diabète insipide : par des pulvérisations nasales de lysine-vasopressine, bien tolérées.

Le chlorpropamide ne pouvait être utilisé ici en raison de l'hypoglycémie spontanée du malade et de la fragilité des insuffisants antehypophysaires à toute thérapeutique hypoglycémifiante.

Le TEGRETOL n'a pas non plus semblé souhaitable, car aux doses utiles pour corriger une polyurie, il entraîne volontiers une somnolence, et Monsieur J. est déjà spontanément stuporeux.

- pour son insuffisance antehypophysaire : par 10 mg d'hydrocortisone et 10 cg d'extraits thyroïdiens par jour.

Remarque :

L'installation de l'insuffisance antehypophysaire semble avoir coïncidé avec la radiothérapie supra-hypophysaire. S'agit-il d'une nécrose primitive post-radiothérapique ou d'une lésion hypothalamique radiothérapique ou tumorale ? Le siège de la tumeur est en faveur de cette deuxième hypothèse, mais la preuve n'en serait apportée que par le dosage, outre des stimulines hypophysaires (T.S.H., S.T.H.), des releasing factors.

Observation n° 4 :

Madame D. est née en 1911. Dans ses antécédents on relève :

- sur le plan gynéco-obstétrical : premières règles à 13 ans; une grossesse et un accouchement normaux à l'âge de 17 ans; cycles irréguliers (spanioménorrhée);
- en 1950 (à l'âge de 39 ans) : méningo-encéphalite; Mme D. reste trois semaines dans un état comateux. Elle est hospitalisée successivement à Bicêtre puis à La Pitié où est pratiquée une ventriculographie.

Immédiatement après cet épisode, apparaît un syndrome polyuro-polydipsique important (8 l/24 h) qui va disparaître progressivement en quelques mois.

Au décours de la méningo-encéphalite surviennent en outre :

- une aménorrhée : les dernières règles ont eu lieu pendant l'hospitalisation; cette aménorrhée apparue à l'âge de 40 ans sera définitive; sa survenue se serait accompagnée de bouffées de chaleur;
- des signes d'insuffisance hypophysaire : asthénie importante, frilosité; pâleur, dépigmentation; dépilation au niveau des sourcils, des aisselles et du pubis; ralentissement psychique et intellectuel; apparition d'une parole lente s'accompagnant d'une légère raucité de la voix.

Le cholestérol plasmatique est très augmenté : jusqu'à 6 g/l.

La malade va suivre alors plusieurs traitements de façon discontinue, comportant notamment : extraits thyroïdiens, thyroxine, cortisone, hydrocortisone, à des doses inconnues, sans que l'ensemble de ces médications n'est jamais apporté d'amélioration franche puisque Mme D. n'a pu reprendre son travail de serveuse de restaurant qu'elle exerçait avant le début de sa maladie.

En 1962, la malade est hospitalisée à Broussais en vue d'un bilan de son déficit polyhormonal.

L'interrogatoire retrouve les signes fonctionnels déjà mentionnés : asthénie, frilosité, constipation.

L'examen clinique alors pratiqué met en évidence :

- une pâleur intense par dépigmentation et anémie;
- une infiltration modérée de la face; les rides sont effacées; la peau est infiltrée mais non sèche, froide; les aisselles sont moites;
- une dépilation importante frappant les sourcils, les aisselles et le pubis, épargnant les cheveux qui cependant fins, secs, soyeux, tombent facilement;
- un poids de 57,4 kg pour une taille de 1,61 m;
- une température oscillant entre 36,5° et 37°;
- sur le plan cardiovasculaire on retrouve une notion d'angor d'effort apparu depuis six mois; par ailleurs on note :
 - une P.A. à 11/6,5;
 - un rythme régulier à 60/mn; les bruits du cœur sont sourds;
 - à l'E.C.G. : bas voltage avec une onde T inversée en D2, D3, VF et de V2 à V6;
- l'examen neurologique pour sa part est normal.

Les examens complémentaires entrepris à l'époque vont confirmer l'hypopituitarisme :

- en ce qui concerne la fonction thyroïdienne :
 - R.A. = 680 ms;
 - cholestérol = 3,50 g/l;
 - la fixation thyroïdienne de l'iode radioactif est effondrée : 1 % à 6 heures, 2 % à 24 heures.
Après T.S.H., elle s'élève à 13 % à 6 heures et 21 % à 24 heures;

- la stimulation de la T.S.H. endogène par l'épreuve au néomercazole est négative, les résultats obtenus sont les suivants :

fixation après prise de 8 comprimés par jour de néomercazole pendant 4 jours : 11 % à 6 heures, 11 % à 24 heures;

fixation observée 48 heures après la prise de néomercazole pendant 5 jours : 7 % à 6 heures, 9 % à 24 heures;

— sur le plan gonadique :

F.S.H. négative à 5 U.S./24 h;

— l'atteinte surrénalienne est également évidente :

- l'épreuve de l'eau est très perturbée :

élimination de seulement 145 ml d'eau 4 heures après l'ingestion de 1 litre (la densité n'est jamais inférieure à 1010);

- les taux de base des 17 OH et 17 CS urinaires sont faibles;
- la surrénale est cependant stimulable par l'A.C.T.H. :

volume urin.	avant A.C.T.H. 650 ml	1 jour après 850 ml	2 jours après 1 700 ml
17 CS	1,5 mg/24 h	2,7 mg/24 h	2,5 mg/24 h
17 OH	0,7 mg/24 h	1,4 mg/24 h	1,9 mg/24 h
D.H.A.	0,4 mg/24 h	0,6 mg/24 h	0 mg/24 h

On peut noter l'élévation de la diurèse après administration d'A.C.T.H.;

- le test à la métopirone est négatif :

	premier jour 1 350 ml	deuxième jour (métopirone) 1 000 ml	troisième jour 1 100 ml
17 CS	3,2 mg/24 h	2,2 mg/24 h	2,7 mg/24 h
17 OH	2,4 mg/24 h	1,5 mg/24 h	0,8 mg/24 h
D.H.A.	0,3 mg/24 h	0,4 mg/24 h	0,4 mg/24 h

— les autres examens montrent :

- une glycémie basse à 0,75 g/l;
- la courbe d'H.G.P. est aplatie : 0 = 0,80 g/l; 1 h = 1,00; 2 h = 0,80; 3 h = 0,98; 4 h = 1,03;
- il existe une anémie à 3 300 000 GR; la régénération est faible : seulement 0,8 % de réticulocytes.

Les globules blancs sont normaux : 6 000 leucocytes, avec la formule suivante : PN = 26; EO = 2; B = 2; L = 68; M = 2;

- un examen de la masse sanguine montre une baisse considérable du volume sanguin qui porte sur les volumes plasmatique et globulaire (où elle est très accentuée) :
volume sanguin total = 2 550 cc;
volume plasmatique = 1 800 cc;
volume globulaire = 750 cc;
- les radiographies de la région hypophysaire mettent en évidence une selle turcique allongée et aplatie;
- le fond d'œil et le champ visuel sont normaux;
- à l'E.E.G. : tracé altéré montrant des signes modérés de souffrance diffuse à prédominance droite et à expression surtout antérieure et temporale.

Au terme de ces investigations, l'insuffisance antehypophysaire est affirmée : test à l'A.C.T.H. positif, épreuve à la métopirone négative, test à la T.S.H. positif, épreuve au néomercazole négative.

L'étiologie, étant donnée la séquence des événements, est attribuée à la méningo-encéphalite survenue en 1950.

La malade sort au début de 1963 avec pour traitement : 30 mg d'hydrocortisone et 12 cg d'extraits thyroïdiens.

Depuis cette époque Mme D. est suivie très régulièrement en consultation. Elle s'est trouvée considérablement améliorée par le traitement hormonal. Un fait est cependant à signaler : la masse sanguine restera constamment basse pendant 10 ans; l'insuffisance portant à la fois sur les volumes plasmatiques et globulaires, l'hémogramme montrera toujours des chiffres fausement normaux, autour de 4 500 000 GR.

Plusieurs thérapeutiques ont été tentées sans résultats pour corriger cette hypovolémie chronique :

- A.C.T.H. retard : 25 puis 50 U./semaine;
- testostérone (Androtardyl 250 mg) : qui provoqua une amélioration passagère du volume globulaire;
- Durabolin;
- 9 alpha-fluorohydrocortisone, pour améliorer le volume plasmatique : sans succès;
- l'épreuve de l'eau étant toujours perturbée (élimination de 355 cc en 4 heures sur 900 cc) avec 20 mg d'hydrocortisone,

- on a augmenté l'hydrocortisone à 40 mg par jour pour voir si la correction de l'épreuve de l'eau entraînait une correction du volume plasmatique. Mais après huit jours à 40 mg d'hydrocortisone l'épreuve de l'eau ne sera pas améliorée (225 cc en 4 heures sur 900 cc), ni la masse plasmatique;
- l'augmentation de l'extrait thyroïdien en maintenant l'hydrocortisone à 40 mg par jour provoquera une légère amélioration de l'épreuve de l'eau mais pas de la masse sanguine.

En janvier 1973, un nouveau bilan est pratiqué à Paul-Brousse pour compléter les explorations faites en 1962.

La malade a alors pour traitement 30 mg d'hydrocortisone et 10 cg d'extraits thyroïdiens.

Cliniquement on note la persistance de signes de déficits hormonaux :

- peau pâle, fine, sèche; dépigmentation avec légère rougeur des pommettes; absence d'infiltration;
- existence d'une asthénie présente toute la journée;
- la P.A. est normale à 14/8.

Les examens complémentaires vont être pratiqués, d'une part, sous traitement substitutif et, d'autre part, après sevrage en hydrocortisone et en extraits thyroïdiens :

1° Sous traitement :

- les dosages plasmatiques de S.T.H. après 1 mg I.V. de synacthène montrent un déficit somatotrope qui n'avait pu être objectivé lors des précédentes hospitalisations :
 - 1 millimicrogramme/ml au temps 0;
 - 1,4 » 45 mn après synacthène;
 - 1,4 » 60 mn » »

Ce déficit se traduit également par l'absence d'augmentation de l'H.G.H. après stimulation par l'arginine;

- N.F.S. : 4 900 000 GR avec 14,5 g de Hb;
Ht = 42 % - réticulocytes = 1,5 %;
- le cycle glycémique est normal : 8 h = 0,94 g/l; 12 h = 0,78; 16 h = 1,00; 20 h = 0,90; 22 h = 1,00;
- le bilan phosphocalcique est normal;

- une mesure de la masse sanguine s'avère normale, contrastant avec les résultats observés depuis une dizaine d'années :
 volume sanguin total = 64 ml/kg (n = 66);
 volume globulaire = 25 » (n = 23);
 volume plasmatique = 39 » (n = 43);
- l'aldostérone urinaire est également à des taux normaux : 8 microgrammes/24 heures;
- cholestérolémie = 3,60 g/l;
- pas d'anomalies de l'ionogramme sanguin : Na = 140 meq/l;
 K = 3,4; HCO₃ = 24; Cl = 102; urée = 0,38 g/l;
 protides = 17,5 meq/l;
- sur un autre plan il faut noter que les tomographies de la selle turcique montrent un considérable agrandissement de la selle dans le sens antéropostérieur avec érosion clinoidienne partielle et développement asymétrique. Il existe de petites images denses, faiblement calcifiées, intrasellaires;
- le fond d'œil est normal ainsi que le champ visuel.

2° Après arrêt du traitement, les résultats des examens pratiqués sont les suivants :

- à l'ionogramme sanguin on remarque une légère hyponatrémie : Na = 136 meq/l;
- l'aldostéronurie est à un taux un peu au-dessous de la normale : 4 microgrammes/24 heures;
- un nouveau test à la métopirone confirme le déficit corticotrope total :
 - avant métopirone :
 cortisol plasmatique = 0 microg/100 ml;
 stéroïdes solubles dans CCl₄ = 0 »
 - après métopirone :
 cortisol plasmatique = 0 »
 stéroïdes solubles dans CCl₄ = 0 »
- un test à la lysine vasopressine est pratiqué ainsi que des dosages d'A.C.T.H., mais les résultats ne nous sont pas parvenus;
- quant à l'exploration thyroïdienne, elle montre une discordance entre la sécrétion thyroïdienne et la fixation qui est très abaissée :
 - cholestérol = 3,80 g/l;
 - R.A. = 320 ms;
 - test de transfert de la T3 radioactive = 0,89 (hyper < 0,91 à 1,13 < hypo);

- thyroxine plasmatique (chimique) = 31 microgrammes/l (hypo < 20 à 69 < hyper);
- indice de thyroxine libre = 35 (hypo < 25 à 67 < hyper);
- fixation thyroïdienne à l'iode 131 : 3 % à 2 h 30; 4 % à 24 heures;
après stimulation exogène par la T.S.H. : 15 % à 2 h 30; 29 % à 24 heures.

Remarques :

1° Si on admet, comme c'est vraisemblable, que la méningo-encéphalite est à l'origine de l'insuffisance antehypophysaire, il faut considérer que dans ce cas l'atteinte hypophysaire n'est que fonctionnelle. En faveur de cette hypothèse plaide la fixation thyroïdienne extrêmement basse comme il est classique de la rencontrer dans les atteintes hypothalamiques tarissant la sécrétion de T.R.F.

Seuls les résultats du test à la lysine-vasopressine et des dosages concomitants d'A.C.T.H. pourront apporter la preuve d'une cause hypothalamique en cas de positivité.

2° On est frappé par la persistance pendant une dizaine d'années d'une hypovolémie, alors même que la malade était sous traitement. Quelle est l'origine de cette anomalie ? Certains ont évoqué l'existence d'une hormone antehypophysaire, différente de l'A.C.T.H., qui interviendrait dans l'érythropoïèse. Dans le cas de Mme D., il aurait été intéressant de faire absorber de l'antehypophyse à la malade (le principe actif agirait par voie digestive) pour vérifier cette hypothèse. Il n'a cependant pas été possible de pratiquer ce test, les hypophyses fraîches étant rares.

La réparation spontanée de la masse sanguine au bout de dix ans, alors que de nombreux traitements avaient été vainement entrepris, reste mystérieuse. Peut-on l'attribuer à la longue durée du traitement par l'hydrocortisone et les extraits thyroïdiens, ou encore à l'augmentation des doses d'hydrocortisone ? On ne saurait l'affirmer.

Observation n° 5 :

Madame P., âgée de 47 ans, est adressée dans le service le 25 août 1969 par l'hôpital de Garches (service du Professeur Goulon) pour bilan endocrinien. Les faits ayant motivé cette décision sont les suivants :

Le 8 juin 1969, Mme P. est admise à l'hôpital de Meulan pour un tableau associant vomissements, diarrhée, signes de déshydratation, fièvre à 39°, faisant évoquer une intoxication à salmonelles, la malade ayant mangé un gâteau à la crème la veille.

Mme P. est dans un état comateux agité, sans signes de localisation. La P.A. est retrouvée à 6/4. L'urée est à 1,68 g/l, le sodium et le potassium sanguins respectivement à 140 et 3,1 meq/l.

Il existe, en outre, une anurie qui cède en 24 heures à la réanimation liquidienne à base de glucosé, d'albumine, de sang et de plasma.

Néanmoins, la persistance de diarrhée et de vomissements, l'altération de l'état de conscience qui s'était amélioré, l'apparition d'une hypertonie des membres associée à des mouvements cloniques de la face font transférer la malade à Garches le 11 juin 1969.

Le tableau neurologique constaté à l'arrivée associe : un coma vigile avec clonies faciales, une atteinte du facial inférieur, un myosis bilatéral, une abolition des réflexes photomoteurs et des R.O.T., une hypertonie plastique.

Par ailleurs, la P.A. est basse : 9/6, la diurèse ne dépasse pas 100 cc pendant la première journée.

Le ionogramme sanguin du 11 juin 1969 est le suivant : Na = 118 meq/l; K = 2,9; Cl = 80; RA = 17; urée = 1,70.

La réanimation est mise en route, avec hémisuccinate d'hydrocortisone.

L'amélioration est alors rapide sur le plan clinique. Biologiquement, l'ionogramme sanguin s'améliore avec, par exemple, le 16 juin 1969 : Na = 142, K = 5,1. Ce même jour, la diurèse est satisfaisante à 1 500 cc/24 heures, avec dans les urines : Na = 60 meq/l, K = 43 meq/l.

L'hémisuccinate est arrêté le 23 juin 1969. Ce sevrage en corticoïdes est suivi d'une baisse de la P.A. à 8 de maxima alors que cette dernière se maintenait à 13-14 sous hémisuccinate; d'autre part, la diarrhée réapparaît, la natrémie baisse, tandis que la kaliémie et la natriurèse s'élèvent.

Le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë est alors évoqué. On note cependant que la malade n'a pas présenté de douleurs abdominales et qu'il n'existe pas de mélanodermie.

L'aspect de la malade est de plus, évocateur d'un déficit polyendocrinien : patiente ralentie, physiquement et psychologiquement, frileuse; la peau est fine et sèche, sans infiltration; les cheveux sont secs; il existe une dépilation axillaire et pubienne.

Mme P. entre donc dans le service le 25 août 1969 pour faire un bilan de ses fonctions endocriniennes.

La fonction thyroïdienne, cliniquement déficiente, ne peut malheureusement être explorée car il existe une saturation iodée avec iodurie importante à 660 gamma/24 h, la malade ayant eu une mesure de masse sanguine avec une protéine iodée.

Cependant, on note un R.A. à 520 ms.

La recherche d'anticorps antithyroïdiens est, quant à elle, négative.

Sur le plan surrénalien, on est frappé par la bonne tolérance clinique, associée à un test à l'eau normal (première heure = 225 cc, densité = 1 042; deuxième heure = 500 cc, d = 1 003; troisième heure = 450 cc, d = 1 004; quatrième heure = 300 cc, d = 1 003) contrastant avec des taux indosables de cortisol plasmatique avant et après synacthène simple.

Un cycle cortisolique est pratiqué, montrant de même des taux non mesurables de cortisol.

Un test au synacthène retard montrera cependant que la surrénale est réveillable puisque on observe une réponse à 5,4 microg/100 ml, deux jours après l'injection. Au quatrième jour, après synacthène retard, on trouve des taux à 1,1 microg/100 ml; au cinquième jour des traces, de même qu'au douzième jour (voir figure).

Un test à la lysine-vasopressine pratiqué 5 jours après l'injection de synacthène retard s'avère négatif.

Les 17 CS et 17 OH urinaires, pour leur part, sont à des taux très faibles lors des dosages répétés :

- 17 CS = 1,5 mg et 0,5 mg/24 h
- 17 OH = 0,3 mg et 0,5 mg/24 h

Sous synacthène retard on note une élévation faible mais appréciable des 17 OH (de 0,5 à 3 mg/24 h). Par contre, les 17 CS restent bas (de 1 à 0,5 mg/24 h).

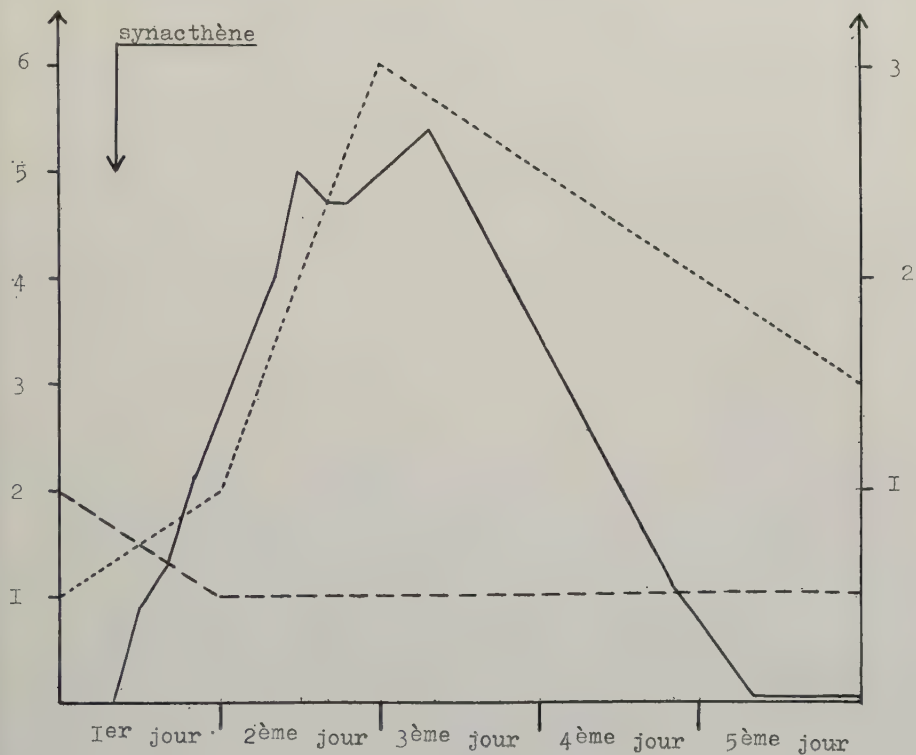
Cortisol

microgrammes/100 ml

I7 CS

I7 OH

mg/24 h.



Observation n°5: évolution des taux du cortisol plasmatique et des I7 CS et I7 OH urinaires après injection de synacthène retard.

cortisol —————
I7 CS - - - - -
I7 OH

La surrénale étant stimulable, on pratique un test à la métopirone. Il est négatif comme le montrent les chiffres suivants :

	avant métopirone	après métopirone
17 CS	traces	1 mg/ 24 h
17 OH	0,5 mg/24 h	1 mg/ 24 h

Cependant, l'interprétation en est difficile car il a été pratiqué 12 jours après synacthène retard.

L'exploration surrénalienne est complétée par :

- un dosage urinaire d'aldostérone et de tetrahydroaldostérone qui montre des taux à la limite inférieure de la normale, respectivement à 5 et 20 microgrammes par 24 heures;
- une nouvelle épreuve à l'eau qui, cette fois-ci, semble perturbée (bien que la quantité d'eau ingérée n'ait pas été notée) :

première	heure	=	100 cc	d	=	1012
deuxième	»	=	150 cc	d	=	1006
troisième	»	=	145 cc	d	=	1005
quatrième	»	=	175 cc	d	=	1006

Si la quantité d'eau excrétée semble diminuée, la dilution urinaire se fait bien comme l'affirment les chiffres de densité urinaire;

- la recherche d'anticorps antisurrénale qui est négative.

La fonction gonadotrope est explorée par un dosage des F.S.H. qui, pratiqué à deux reprises, montre des taux positifs où positif limite à 3 U.S./24 h et négatif à 40 U.S./24 h.

Enfin, il existe une insuffisance somatotrope mise en évidence par le dosage de la S.T.H. plasmatique avant et après hypoglycémie insulinique. Les taux restent toujours inférieurs à 1 microgramme/ml :

temps	=	0	30'	60'	90'
S.T.H.	=	< 1	< 1	< 1	< 1
glycémie	=	0,60 g/l	0,40 g/l	0,35 g/l	0,40 g/l

Un certain nombre d'examen complémentaires viennent encore compléter le bilan :

- l'H.G.P. montre une courbe aplatie : 0 = 0,90 g/l; 1/2 h = 1,11; 1 h = 1,00; 1 h 1/2 = 0,95; 2 h = 1,03; 2 h 1/2 = 0,92; 3 h = 0,77;

- F.O. et champ visuel sont normaux;
- il n'y a pas d'anomalies radiologiques au niveau de la selle turcique;
- le tracé E.E.G. met en évidence des signes nets de dysrythmie cérébrale diffuse d'intensité moyenne sans anomalies en foyer, pouvant sans doute être mis sur le compte d'anomalies métaboliques cellulaires dues aux insuffisances hormonales;
- la N.F.S. montre une légère anémie à 3 750 000 GR, avec Ht = 34 % et Hb = 12,5 g.
Le myélogramme est normal.
Le fer sérique est trouvé à 100 et 140 gammas % :
- la phosphorémie (40 et 48 mg/l) et la calcémie (98 mg/l) sont également normales, tout comme les ionogrammes sanguins;
- on remarque un trouble du métabolisme des lipides puisque les taux des lipides sériques trouvés sont :
cholestérol total = 2,25 g/l
triglycérides = 4,55 »
phospholipides = 2,00 »
avec présence de préβ₂lipoprotéines à l'électrophorèse.

Au total, ces diverses données permettent d'affirmer une atteinte antehypophysaire organique comme le montrent :

- l'insuffisance corticotrope, avec stimulation de la surrénale par le synacthène retard, test à la métopirone négatif et test à la lysine-vasopressine négatif. La fonction minéralocorticoïde est, elle, en grande partie conservée;
- l'insuffisance somatotrope;
- l'insuffisance gonadotrope : F.S.H. basse pour une femme qui n'est ménopausée que depuis deux ans.

Un fait remarquable est à noter : c'est que l'insuffisance surrénale, très importante biologiquement, est bien tolérée dans les conditions normales (sans doute grâce à un taux d'aldostérone non effondré) : la malade se porte bien sans traitement substitutif.

Sur le plan thérapeutique, on donne des extraits thyroïdiens et des glucocorticoïdes; les minéralocorticoïdes ne sont pas nécessaires.

L'évolution a montré que Mme P. était bien équilibrée cliniquement avec 20 mg/24 h d'hydrocortisone et 20 cg d'extraits thyroïdiens.

Remarques :

- Sur le plan étiologique :

L'interrogatoire ne retrouve aucun antécédent particulier : la malade a eu 5 enfants qu'elle a tous allaités. Elle a été ménopausée à 45 ans, sans bouffées de chaleur semble-t-il.

D'un autre côté, on peut éliminer une cause tumorale sur le fait que les radiographies de la selle turcique, le fond d'œil, le champ visuel, l'E.E.G., sont tous normaux.

La négativité du test à la lysine-vasopressine traduit, en outre, l'intégrité hypothalamique.

En dernier lieu, on peut formuler essentiellement trois hypothèses étiologiques :

- 1° l'existence d'une artériopathie cérébrale avec ramollissement hypophysaire :
 - elle semble peu vraisemblable chez cette malade relativement jeune, non athéroscléreuse;
- 2° une « hypophysite » par auto-anticorps :
 - mais les anticorps anti-hypophyses n'ont pas été recherchés;
- 3° une insuffisance antehypophysaire idiopathique :
 - c'est le diagnostic qui sera retenu, faute de mieux.

- En ce qui concerne le problème de l'élévation des triglycérides (trouvés à 4,55 g/l), il est possible que cette élévation soit liée à l'insuffisance thyroïdienne, mais c'est une rareté. Un nouveau bilan lipidique a été pratiqué après plus de six mois de traitement; il montrait une baisse considérable de toutes les fractions puisqu'on avait : lipides totaux = 4 g/l; cholestérol total = 1,70 g/l.

Par ailleurs, une hypertension artérielle s'est développée au cours de l'évolution de la maladie de Mme P. depuis l'hospitalisation initiale (H.T.A. aux alentours de 22/11). On ne peut l'imputer au traitement corticoïde puisqu'elle a persisté alors que la malade a été sevrée pendant deux mois en hydrocortisone par son médecin qui rendait cette dernière responsable de l'H.T.A. Ce fait, et l'élévation des triglycérides s'accordent pour faire attribuer une origine athéromateuse à cette hypertension qui, d'un autre côté, pose un problème thérapeutique puisqu'on ne peut évidemment pas mettre la malade au régime sans sel.

Observation n° 6 :

Madame G., âgée de 61 ans, entre dans le service le 31 janvier 1972, adressée par son médecin traitant pour une bradycardie à 30/mn et des troubles hydro-électrolytiques avec une hyponatrémie majeure à 110 meq/l.

Dans les antécédents on retrouve :

- une bradycardie installée depuis 1964;
- mais surtout l'existence d'une polyarthrite chronique évolutive apparue vers l'âge de 16 ans, qui aurait été traitée pendant 4 ans par l'hydrocortisone (la date de ce traitement restant indéterminée);
- par ailleurs, Mme G. a eu six enfants dont quatre mongoliens;
- elle a été ménopausée à l'âge de 36 ans, tout de suite après la naissance de son dernier enfant en 1947; elle était toujours bien réglée auparavant et, fait important, elle n'a présenté aucune bouffée de chaleur au moment de sa ménopause précoce.

Le tableau clinique à l'entrée est le suivant :

- il existe une bradycardie à 30/mn avec un pouls très faible;
- la P.A. est à 11 cm Hg pour la maxima;
- on note également une dyspnée d'effort, avec un gros cœur à la radio sans signes périphériques de défaillance cardiaque;
- l'E.C.G. montre une bradycardie sinusale avec bloc sino-auriculaire du deuxième degré (type II) et l'existence de phénomènes d'automatisme nodal;
- la malade est somnolente, présentant une asthénie majeure; elle est incapable de se remémorer les faits récents, les événements familiaux en particulier.

La couleur de la peau est très pâle, avec dépigmentation mamelonnaire; les lèvres sont légèrement cyanosées; les sourcils très peu abondants; les poils pubiens et axillaires sont rares; la température est à 35,5°.

Le bilan biologique pratiqué à l'arrivée montre une hyponatrémie considérable à 111 meq/l. Les autres éléments du ionogramme sanguin sont :

- K = 4,9 meq; Cl = 80 meq; HCO₃ = 21 meq; protéides = 18 meq; urée = 0,44 g/l; glycémie = 1,20 (sous perfusion de glucosé).

Au total, ce tableau est très évocateur d'une insuffisance hypophysaire à laquelle s'associe un trouble de la conduction sino-auriculaire.

La malade est rapidement mise à un traitement substitutif qui comprend :

- 150 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone
- 10 mg de DOCA, remplacé ultérieurement par de la 9 alpha-fluorohydrocortisone;
- une recharge en sel : 20 g/24 h;
- et un traitement cardiaque par une perfusion d'ISUPREL.

L'évolution va être la suivante :

Dès le lendemain, une amélioration considérable de l'état général est constatée. La perfusion d'ISUPREL assure un rythme cardiaque à 60/mn; la P.A. se maintient à 11/6; la natrémie amorcée sa remontée : 113 meq/l à 8 heures; 115 meq/l à 20 heures.

Le jour suivant, la malade est extrêmement agitée et présente rapidement un véritable délire hallucinatoire. Elle refuse de prendre ses médicaments sur ordres de forces surnaturelles. Cette agitation persistera pendant trois jours. Un mois auparavant, Mme G. avait déjà présenté un syndrome confuso-onirique qui avait obligé son médecin à la faire admettre à l'hôpital psychiatrique. On n'avait pas tenu compte à l'époque de l'hyponatrémie.

Ce même jour, c'est-à-dire après deux jours de traitement, la température est remontée à 37,5°.

Parallèlement la natrémie va s'améliorer peu à peu :

- 121 meq/l au deuxième jour
- 134 » » cinquième »
- 138 » » septième »
- 141 » » dixième »

Il en va de même du tracé électrocardiographique : jusqu'au huitième jour on observe un bloc sino-auriculaire du deuxième degré (type II) 2/1 avec de temps en temps un bloc complet, un automatisme nodal prenant alors le relais. Au neuvième jour apparaît une tachysystolie auriculaire 4/1 avec un rythme auriculaire à 260/mn et un rythme ventriculaire à 70/mn. On arrête l'ISUPREL et, au dixième jour, on observe un rythme sinusal

régulier à 60/mn. Le tracé restera identique jusqu'à la fin de l'hospitalisation.

Les explorations endocriniennes, quant à elles, confirment le déficit hormonal global :

- en ce qui concerne la surrénale, on note outre les désordres hydro-électrolytiques, un taux de cortisol plasmatique bas à 2,4 microgrammes/100 ml. Après synacthène, le taux de cortisol s'élève à 6,8 microgrammes, montrant la bonne réactivité de la surrénale;
- l'exploration thyroïdienne met en évidence :
 - T4 = 3,5 microgrammes/100 ml;
 - P.B.I. = 2,8 »
 - R.A. = 400 ms;
 - cholestérol = 2,80 g/l;
 - la scintigraphie montre une thyroïde homogène mais d'aspect atrophique;
 - la fixation thyroïdienne de l'iode 131 n'est que de 13 % à 24 heures; après stimulation par la T.S.H. la fixation ne s'élève pas : elle reste à 15 % à 24 heures. Une épreuve de stimulation prolongée par la T.S.H. s'avère également négative puisque la fixation ne dépasse pas 4 % à 24 heures;
 - la recherche d'anticorps antithyroïdiens est négative;
- il existe également une insuffisance somatotrope puisque les dosages de S.T.H. plasmatique montrent des taux inférieurs à 2 millimicrogrammes/ml avant et après (45' et 60') injection intraveineuse de 0,5 mg de synacthène;
- les dosages de F.S.H. ne nous sont pas parvenus.
Les autres examens complémentaires relevés sont :
- tests au latex et de Waaler-Rose positifs;
- N.F.S. : 3 600 000 GR, Ht = 32 %, GB normaux;
V.S. : accélérée : première heure = 45 puis 52
deuxième heure = 85 puis 92
- fer sérique = 65 gammas %;
- glycémie = 1,00 g/l;
- F.O. normal;
- un E.E.G. met en évidence (alors que la natrémie est autour de 130 meq/l) des signes nets de dysrythmie cérébrale diffuse, sans anomalies en foyer;
- le bilan hépatique est normal, ainsi que les tomographies de la selle turcique;

- des recherches d'anticorps antinucléaires, antimitochondriaux et antimuscle lisse restent négatives.

En résumé, il existe donc une insuffisance corticotrope et somatotrope associée à une insuffisance thyroïdienne qui semble périphérique, comme le suggère l'absence d'augmentation de la fixation thyroïdienne après stimulation par la T.S.H.

Mme G., revue depuis en consultation, va bien : l'E.C.G. et le R.A. sont normaux; la P.A. se maintient autour de 13/7. La malade est bien équilibrée par 30 mg/24 h d'hydrocortisone et 10 et 15 cg d'extraits thyroïdiens un jour sur deux.

Remarques :

Deux faits méritent d'être relevés :

- en premier lieu, l'existence d'une insuffisance thyroïdienne périphérique associée aux déficits corticotrope et somatotrope. Pour expliquer cette constatation, deux hypothèses sont possibles. Il pourrait s'agir :
 - soit d'une insuffisance thyroïdienne d'origine hypophysaire qui s'est secondairement totalisée;
 - soit d'une insuffisance thyroïdienne primitive apparue antérieurement à l'insuffisance antehypophysaire. On est à cet égard tenté d'établir un lien entre la maladie auto-immune de l'adolescence (P.C.E. avec encore actuellement Waaler-Rose et latex positifs) et la maladie endocrinienne. Cependant, les recherches d'anticorps antithyroïdiens sont restées vaines;
- en second lieu, l'association à une insuffisance antehypophysaire d'un bloc sino-auriculaire. Il est permis d'essayer de relier ce trouble de conduction à l'hyponatrémie, mais il n'existe rien à ce sujet dans la littérature.

Observation n° 7 :

Madame R. a été hospitalisée plusieurs fois dans le service. Sa première hospitalisation date du 18 décembre 1972. La malade, alors âgée de 80 ans, est adressée pour un état semi-comateux succédant à un épisode infectieux bronchique avec une fièvre à 39° pendant 3 jours.

A l'arrivée, elle est obnubilée, ne répond pas aux questions. La température est à 34,9°, le pouls est relativement lent à 60/mn; la T.A. est à 12/7.

L'auscultation met en évidence quelques râles sous-crépitaux à gauche et un souffle systolique de pointe d'intensité modérée.

Sur le plan neurologique on note une hypotonie droite, l'absence de R.O.T. aux membres inférieurs qui sont amyotrophiques, un signe de Babinski bilatéral.

Il existe également des signes endocriniens sous forme d'une pâleur importante avec décoloration des aréoles mammaires, d'une absence de pilosités pubienne et axillaire; en outre, la peau est sèche et très ridée, il n'y a pas de sueurs.

Devant ce tableau on envisage une insuffisance thyroïdienne ou hypophysaire et il est donné d'emblée de l'hémisuccinate d'hydrocortisone (300 mg le premier jour).

Au bout de quelques heures la malade reprend la parole d'une voix rauque; le Babinski et les autres signes neurologiques disparaissent. On reçoit alors le résultat de la glycémie demandée à l'arrivée : le chiffre en est extrêmement bas à 0,24 g/l, ce qui entraîne comme mesure la perfusion de sérum glucosé hypertonique.

Le traitement par hémisuccinate d'hydrocortisone va être poursuivi pendant 5 jours, associé à 1/10 de mg de thyroxine I.M.

Au sixième jour on remplace l'hémisuccinate par 30 mg per os de cortisone associés à une goutte de thyroxine à 2 mg/ml. On augmentera la thyroxine jusqu'à 3 gouttes par jour, très prudemment, en raison d'une ischémie lésion antéro-latérale à l'E.C.G.

Quoi qu'il en soit le traitement va se montrer efficace : le lendemain de l'arrivée la température est remontée à 37°; la malade s'améliore sur le plan psychique, car au début elle était en effet agressive et désorientée. On peut alors l'interroger : Mme R. a eu trois enfants, les accouchements se sont déroulés sans problèmes; elle a été ménopausée à 43 ans; elle serait pâle depuis très longtemps et présenterait depuis trois ans une asthénie rendant la marche difficile et l'empêchant de monter les escaliers.

Le bilan biologique entrepris donne les résultats qui suivent :
— pour la fonction thyroïdienne :

- R.A. = 380 ms;
- cholestérol = 2,95 g/l;
- iode sérique total = 5,4 gammas/100 ml;
- iodémie organique = 5,4 »
- thyroxinémie = 5,5 »

- pour les F.S.H. on a un taux relativement faible à cet âge mais mesurable :
G.U.T. positif à 3 U.S./24 h
 négatif à 40 »
- pour la fonction surrénalienne :
 - après deux jours d'arrêt de la cortisone le taux de base du cortisol plasmatique est plutôt faible
= 4,3 microg/100 ml;
 - après synacthène la réponse est positive
= 9,8 microg/100 ml;
 - on trouve des taux très faibles de 17 CS (2 mg/24 h) et de 17 OH (0,5 mg/24 h);
- la N.F.S. montre une anémie à 3 400 000 GR avec un Ht à 31 %;
- sur le plan hydro-électrolytique : le ionogramme sanguin à l'arrivée est : Na = 130 meq/l; K = 3,6; Cl = 89; HCO₃ = 23; protides = 17,3 meq/l; urée = 0,48 g/l.

La malade n'avait pas vomi, pas présenté de diarrhée; on peut considérer cette hypochloronatrémie comme le témoignage de l'insuffisance surrénale.

Le lendemain, la natrémie est à 125 meq, puis sous l'effet du traitement elle va progressivement s'améliorer :

131 meq/l le 20/12/72

138 » » 21 »

137 » » 23 »

139 » » 24 »

139 » » 25 »

Au total, on se trouve devant un coma hypoglycémique d'origine hypophysaire, déclenché par une infection bronchique. On notera l'absence de sueurs, classique dans cette étiologie de coma hypoglycémique.

La note d'insuffisance thyroïdienne cliniquement est nette, avec hypothermie à 34,9° et bradycardie à 60/mn.

La malade a rapidement recouvré sa conscience grâce au traitement par glucosé hyper, réchauffement, hémisuccinate et thyroxine.

Le bilan biologique ne montre qu'une atteinte relativement modérée des productions hormonales.

Aucune étiologie n'est retrouvée à cette insuffisance hypophysaire.

Mme R. sort le 10 janvier 1973 avec 10 mg de cortisone et 3 gouttes de thyroxine par jour.

Le 12 février 1973 elle est revue en consultation où on constate la présence d'œdèmes des membres inférieurs apparus depuis quelques jours; la T.A. est à 17/8; l'auscultation du cœur n'apporte pas d'enseignements particuliers; on perçoit des râles ronflants dans les deux champs pulmonaires; il n'y a pas d'hépatomégalie.

On conclut à un surdosage en cortisone que l'on diminue à 15 mg par jour.

Malgré cette précaution Mme R. revient dans le service le 21 février 1973 réadressée par son médecin pour une défaillance cardiaque globale avec œdèmes des membres inférieurs, œdème pulmonaire avec râles crépitants bilatéraux (depuis une semaine la malade présentait une toux tenace à l'effort comme au repos), dyspnée à type de bradypnée expiratoire, tachycardie à 100/mn.

La P.A. est à 17/10; la radio de thorax montre une hypertrophie ventriculaire gauche avec comblement du cul-de-sac pleural gauche.

On diminue la cortisone de 15 à 10 mg/24 h et sous l'effet du traitement la tachycardie et l'encombrement bronchique disparaissent rapidement; les œdèmes disparaissent en 48 heures. Les nouveaux examens complémentaires pratiqués n'apportent rien de notable.

La malade sort le 5 mars 1973 avec 10 mg de cortisone et 6 gouttes de thyroxine par jour.

Etant donnés les taux faibles des 17 CS et de cortisol plasmatique, il semble peu prudent de la mettre à un régime sans sel strict. Il est conseillé un régime peu salé qui devrait empêcher la réapparition d'accidents cardiaques.

Observation n° 8 :

Madame B., âgée de 33 ans, est admise dans le service au début du mois de mars 1973 pour coma. La veille, son médecin l'avait vue avec une angine et fièvre à 40°.

A son arrivée aux urgences la malade est agitée, ne répond pas aux questions. On note une hypothermie à 35,8°.

L'examen clinique retrouve une hypertonie musculaire; il n'y a pas de signes de localisation; les réflexes cutanés plantaires

sont en flexion; il n'y a pas de sueurs; la P.A. est basse à 8/6 $\frac{1}{2}$; le sondage vésical ramène 600 cc.

Les examens complémentaires pratiqués en urgence montrent :

- glycémie = 0,24 g/l - urée = 0,40 g/l;
- ionogramme sanguin : Na = 130 meq/l - K = 4,1 meq/l;
puis peu après : Na = 136 meq/l - K = 4,1 meq/l;
- le ionogramme urinaire montre un sodium à 159 meq/l;
- N.F.S. : 4 500 000 GR - Ht = 38 $\frac{1}{2}$ - 8 300 GB;
V.S. : 63 à la première heure, 104 à la deuxième.

On conclut donc à un coma hypoglycémique et la perfusion de sérum glucosé hypertonique entraîne une reprise rapide de la conscience.

Par ailleurs, l'existence d'une hyponatrémie et d'une hypernatriurie évoque une insuffisance surrénale et une thérapeutique est mise en route dans ce sens, comprenant hémisuccinate d'hydrocortisone, bouillon salé, le relais étant pris au deuxième jour par la cortisone (30 mg) et un comprimé de 9 alpha-fluorohydrocortisone.

Le lendemain, l'interrogatoire nous renseigne sur les antécédents de Mme B. :

- premières règles à 14 ans;
- en 1963 : première grossesse qui se passe bien, ainsi que l'accouchement;
- en 1968 : avortement spontané à deux mois;
- en juillet 1970 : deuxième accouchement; il est suivi d'une montée laiteuse; le retour de couches se fait en août, il est suivi d'un autre cycle, puis il semble qu'il y ait eu aménorrhée jusqu'en mars 1971;
- c'est également en mars 1971 que la malade subit une ovariectomie partielle gauche pour un gros ovaire polykystique; les cycles semblent depuis avoir été à peu près réguliers quoique allongés, jusqu'en février 1973 où les règles ne sont pas réapparues.

Mme B. nous signale, en outre, que son état général se serait détérioré depuis sa dernière grossesse :

- amaigrissement de 11 kg;
- apparition d'une frilosité et d'une asthénie augmentant en cours de journée.

L'examen clinique n'apporte pas d'éléments très remarquables :

- la voix est lente et douce, monocorde;
- les mamelons sont peu pigmentés;
- la pilosité axillaire est peu fournie mais présente;
- la perte de la queue du sourcil est volontaire (épilation);
- sur le plan cardiovasculaire :
 - P.A. = 9/6;
 - B.D.C. bien frappés à 92/mn;
 - l'E.C.G. à l'entrée montrait une inversion de T dans toutes les dérivations avec axe à + 80°, rythme à 74/mn; les E.C.G. ultérieurs vont montrer une repositivation progressive des ondes T;
- le reste de l'examen ne révèle rien de notable : l'examen neurologique est normal, en particulier celui des paires crâniennes.

Pour résumer la situation, on se trouve donc devant une femme de 33 ans, entrée pour un coma hypoglycémique, chez qui l'existence de perturbations des ionogrammes sanguins et urinaires évoquent une insuffisance surrénale qui demande à être confirmée.

Cependant, on est frappé par :

- l'existence même de ce coma hypoglycémique, qui est fréquent dans les insuffisances antehypophysaires;
- l'absence de mélanodermie;
- l'existence d'une hypothermie à l'entrée;
- un certain degré de dépigmentation et de dépilation;
- des troubles des règles apparus après le dernier accouchement, en même temps que commençait à se manifester l'asthénie.

Tous ces troubles font, bien sûr, envisager une origine haute, et en particulier la possibilité d'un syndrome de SHEEHAN.

Les investigations paracliniques pratiquées vont montrer les résultats suivants :

1° Pour ce qui est de la fonction thyroïdienne :

- cholestérol = 1,70 g/l;
- R.A. = 400 ms à D, 260 à G;
- P.B.I. = 46 microgrammes/l;

- iode hormonal = 20 microgrammes/l (n = 35 à 60);
- triiodothyronine = 190 millimicrogrammes/100 l;
- fixation thyroïdienne au Technétium 99 m à 20 mn = 3,8 % (n = 5 %);
- la scintigraphie met en évidence une répartition homogène du radio-élément au sein d'une thyroïde de dimensions normales;
- test de transfert de la T3 radio-active : 0,94 (hyper < 0,91 à 1,13 < hypo);
- thyroxine plasmatique chimique = 61 microgrammes/l (hypo < 20 à 69 < hyper);
- indice de thyroxine libre = 65 (hypo < 25 à 67 < hyper).

Un nouveau bilan pratiqué en juin 1973 sera sensiblement identique :

- test de transfert de la T3 = 0,94;
- thyroxine plasmatique chimique = 45 microgrammes/l;
- indice de thyroxine libre = 48;
- R.A. = 360 ms;
- fixation à l'iode radio-actif = 13 % à 2 h 30; 33 % à 24 h
après T.S.H. = 39 % » 64 % . »
- fixation au Technétium 99 m = 10,8 %.

La T.S.H. provoque donc une élévation à la fois de la fixation de l'iode 131 et du Technétium 99 m. Mais avant T.S.H. les chiffres étaient déjà dans les limites de la normale.

2° Exploration de la surrénale :

- le cortisol plasmatique est bas à plusieurs reprises : 3,9; 4,4; 2,6 microgrammes/100 ml;
- un test au synacthène ne peut être mené à bien, la malade supportant très mal le sevrage en cortisone; il en est de même pour le cycle du cortisol;
- le test à la métopirone est négatif mais la malade n'avait pris que 2,75 g de SU au lieu des 4,5 g prescrits :
avant métopirone : cortisol $\leq$ 1 microg/100 ml
stéroïdes solubles dans CC14 = 5 »
» » » = 4 »
après métopirone : cortisol $\leq$ 1 »
- l'A.C.T.H. a été dosée parallèlement avant et après métopirone : les résultats ne nous sont pas encore parvenus;
- la recherche d'anticorps anti-surrénale est négative;

— les taux d'aldostérone et de tétra-hydroaldostérone urinaires sont normaux :

- aldostérone = 6 microgrammes/24 h;
- tétra-hydroaldostérone = 32 microgrammes/24 h;

3° Les taux de progestérone sont compatibles avec un corps jaune fonctionnel : 3,6 millimicrogrammes/ml.

4° Il n'y a pas de déficit somatotrope : franche élévation de la S.T.H. sous ornithine, permettant d'affirmer l'intégrité de la fonction somatotrope :

14 millimicrogrammes/ml à la fin de la perfusion d'ornithine
32 » 15 mn après.

Par ailleurs :

- les tomographies de la selle turcique sont normales;
- le F.O. et le champ visuel sont normaux.

Ainsi force est de constater que :

- il n'existe pas d'insuffisance thyroïdienne biologique;
- il n'y a pas d'insuffisance gonadique comme le laissent prévoir la montée laiteuse après la dernière grossesse et l'intervention pour un ovaire polykystique. Par ailleurs, les taux de progestérone ne sont pas anormaux et il existe un cycle ovulatoire comme le prouve le décalage de la courbe thermique;
- la fonction somatotrope est normale.

On se trouve donc en présence d'une insuffisance surrénale isolée. Deux hypothèses sont possibles :

- 1° soit il s'agit d'une insuffisance surrénale périphérique à A.C.T.H. élevé, mais non pigmentée;
- 2° soit il s'agit d'une insuffisance surrénale d'origine haute; en sa faveur plaident :
 - la révélation par un coma hypoglycémique;
 - le respect de la fonction minéralotrope.

Les taux très bas de cortisol (contrairement à ce qu'on observe habituellement) s'expliquent par le respect de la fonction thyroïdienne.

Dans ce cas on pourrait donc être en présence :

- soit d'un déficit isolé en A.C.T.H.;
- soit d'un syndrome de SHEEHAN débutant qui peut se compléter dans les années à venir. Le mode de début par une insuffisance surrénale est cependant atypique.

En fait, les résultats des dosages d'A.C.T.H. pratiqués et un test au synacthène permettront de trancher le problème.

Il pourrait également être intéressant de pratiquer un dosage de l'insulinémie et une exploration médullo-surrénale sous traitement et après arrêt du traitement pendant quelques jours, avec épreuve à l'insuline. En effet, il a été décrit des cas d'hypoglycémie due à une absence de réponse de la médullo-surrénale chez des patients atteints d'un déficit isolé en A.C.T.H. (HUNG et MIGEON).

OBS. N°	AGE DE DEBUT DE L'IAH	SEXE	ETIOLOGIE DE L'IAH	TROUBLES HYDROELECTROLYTIQUES		REMARQUES
				MANIFESTATIONS	EVOLUTION SOUS TRAITEMENT	
1	20	F	SHEEHAN	Syndrome polyuropolydipsique	Disparition spontanée du D.I. après 7 mois de trai- tement	
3	37	M	Tumeur	Syndrome polyuropolydipsique	Amélioration du diabète insipide	
4	40	F	Méningo- encéphalite	— Perturbations du test à l'eau — Baisse de la natrémie à l'arrêt du traitement	Persistance d'une dimi- nution de l'excrétion de l'eau	— Existence d'une hypo- volémie importante
5	47	F	Idiopathique	— Coma avec signes neurologiques multiples — Hyponatrémie à 118 meq/l	— Régression rapide des signes cliniques — Correction du Na en 4 jours	
6	36 ?	F	SHEEHAN ?	— Troubles psychiques — Hyponatrémie à 111 meq/l	— Disparition des trou- bles psychiques en 3 jours — Correction du Na en 8 jours	
7	80 ?	F	Idiopathique	Hyponatrémie à 130 meq/l	Disparition de l'hypona- trémie en 6 jours	— Existence d'un coma hyglycémique — Tares viscérales as- sociées
8	30	F	SHEEHAN débutant ? Déficit isolé en ACTH ?	Hyponatrémie à 130 meq/l	Régression de l'hypona- trémie en une journée	Existence d'un coma hy- poglycémique

2° PARTIE

De l'exposé des observations qui précèdent, on retient immédiatement la notion de fréquence des troubles hydro-électrolytiques dans l'hypopituitarisme puisqu'on les retrouve à des degrés divers, plus ou moins patents, dans l'évolution de l'insuffisance antehypophysaire de sept malades parmi les huit que comporte notre étude.

Mais avant d'analyser ces troubles plus en détail il nous paraît opportun de faire tout d'abord une revue de la littérature ayant trait à leur physiopathologie. Ce rappel facilitera sans aucun doute une meilleure interprétation des faits observés chez nos malades.

I. - PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DU METABOLISME DE L'EAU DANS LES INSUFFISANCES ANTEHYPOPHYSAIRES

L'incapacité à excréter normalement de l'eau libre dans les insuffisances antehypophysaires est sous la dépendance de l'insuffisance surrénale secondaire. Elle est classiquement corrigée par l'administration de glucocorticoïdes. Cependant, s'il est bien établi que le déficit en glucocorticoïdes est la cause essentielle de l'inhibition de la diurèse aqueuse, en revanche le mécanisme de cette inhibition reste mal élucidé et controversé : en effet, si de nombreux auteurs s'accordent pour faire intervenir une hypersécrétion d'hormone antidiurétique (A.D.H.) dans la genèse de ces troubles, d'autres par contre rejettent cette hypothèse en se fondant sur les résultats de dosages biologiques d'A.D.H. et incriminent une action directe des glucocorticoïdes au niveau du tubule rénal. Le débat risque évidemment de se prolonger tant qu'on ne disposera pas d'une méthode satisfaisante de dosage de l'A.D.H.

Par ailleurs, l'insuffisance en glucocorticoïdes n'est pas le seul stigmate de l'hypopituitarisme et d'autres déficits hormonaux paraissent susceptibles de jouer un rôle dans les troubles du métabolisme de l'eau et du sodium :

— c'est ainsi que la fonction minéralocorticoïde classiquement indépendante de l'hypophyse, mais néanmoins altérée dans

l'hypopituitarisme, peut participer aux désordres hydro-électrolytiques;

- le déficit en hormones thyroïdiennes semble, quant à lui, n'intervenir que pour une part minime dans les troubles du métabolisme de l'eau des insuffisances antehypophysaires bien qu'on puisse observer des défauts dans l'élimination de l'eau et une hyponatrémie dans le myxœdème primitif.

Nous nous proposons donc d'évoquer successivement :

- le rôle joué par le déficit en glucocorticoïdes, et les différentes hypothèses physiopathologiques qui s'affrontent;
- la fonction minéralocorticoïde dans les insuffisances antehypophysaires;
- l'incidence du déficit en hormones thyroïdiennes sur le métabolisme de l'eau.

Rôle du déficit en glucocorticoïdes dans le défaut d'excrétion de l'eau :

Le facteur majeur des troubles observés lors du déficit en glucocorticoïdes est constitué par une insuffisance d'imperméabilité à l'eau des tubes distaux et collecteurs qui pourrait être due :

- soit à un effet direct à ce niveau du déficit en glucocorticoïdes;
- soit, par un mécanisme indirect, à la présence de taux élevés d'A.D.H. circulante.

Depuis qu'en 1947 GAUNT, le premier, postula l'existence d'un antagonisme entre A.D.H. et glucocorticoïdes, le rôle de l'A.D.H. lors des insuffisances en glucocorticoïdes a toujours été source de controverses.

Les tentatives de mesures directes des taux d'A.D.H. plasmatique par des dosages biologiques ont donné des résultats discordants, confirmant et rejetant la présence de taux élevés d'A.D.H. dans ce syndrome.

Les principales études dans ce domaine sont dues à KLEEMAN et col. (1964) d'une part, et à AHMED et col. (1967) d'autre part.

KLEEMAN pratique des dosages biologiques du taux plasmatique d'A.D.H. chez des insuffisants surrénaliens (3 insuffisances secondaires, 1 insuffisance primaire), des chiens et des

rats surrénalectomisés, tout traitement hormonal substitutif étant suspendu depuis 3 à 5 jours.

Chez l'homme, les taux d'A.D.H. trouvés sont de 3,5 à 4 micro U./ml de plasma après 11 à 12 heures de restriction hydrique; ils sont identiques à ceux obtenus chez des sujets normaux dans les mêmes conditions.

Après surcharge hydrique, la diurèse est significativement réduite chez l'homme, le chien et le rat insuffisants surrénaux, malgré des taux d'A.D.H. inférieurs à 0,25 micro U./ml, alors que chez l'animal normal de telles concentrations sont toujours associées à une diurèse maxima ou presque.

Comme il a été démontré que l'insuffisance surrénale n'accroissait pas la sensibilité à l'A.D.H., il semble exclu que l'A.D.H. résiduelle circulante pendant la surcharge hydrique puisse être responsable de l'inhibition de la diurèse.

Par ailleurs, les diminutions de la circulation rénale et des quantités de sodium et d'eau apportées au segment de dilution, observées dans l'insuffisance surrénale, n'ont qu'un rôle accessoire.

KLEEMAN en conclut que les glucocorticoïdes auraient un effet spécifique sur la perméabilité à l'eau de certaines membranes biologiques. Le fait qu'ils puissent expérimentalement, à fortes doses, augmenter la diurèse maxima de sujets normaux ou de patients atteints de diabète insipide sensible ou non à la vasopressine, sans changements significatifs de l'hémodynamique rénale ni de l'excrétion osmolaire, est considéré comme une exagération de leur effet physiologique sur le transport de l'eau.

La nature de l'action directe des glucocorticoïdes sur la perméabilité à l'eau de certaines membranes biologiques resterait, bien sûr, à déterminer.

Les résultats obtenus par AHMED et col. sont tout à fait différents. Cet auteur utilise une méthode améliorée d'extraction et de purification de l'arginine-vasopressine (A.V.P.) du plasma humain, alors que KLEEMAN étudiait l'activité directe antidiurétique du plasma entier.

Chez les sujets normaux, après une nuit de restriction hydrique, l'A.V.P. se situe entre 2,5 et 10 micro U./ml. Sa sécrétion est inhibée par l'hémodilution et stimulée par la nicotine et le sérum salé hypertonique.

L'A.V.P. plasmatique est absente chez des patients atteints de diabète insipide, même après stimulation neurohypophysaire.

L'A.V.P. est anormalement élevée (13,1 à 100 micro U./ml) pour une déshydratation légère, et reste au-dessus des taux normaux malgré une hémodilution, chez des sujets atteints d'insuffisance surrénale; ce qui explique la diurèse retardée.

Le traitement par les glucocorticoïdes abaisse les taux d'A.V.P. jusqu'à la normale chez ces sujets, en l'absence d'hydratation, et permet une réponse diurétique normale à l'hydratation, accompagnée d'une chute à zéro de l'A.V.P.

Ces résultats suggèrent que l'hypersécrétion d'A.V.P. joue un rôle important dans le métabolisme anormal de l'eau observé dans les insuffisances cortico-surrénales, et que les glucocorticoïdes provoquent une diurèse aqueuse normale en inhibant la sécrétion d'A.V.P. par la neuro-hypophyse.

La divergence des résultats obtenus par ces deux auteurs tient évidemment à l'absence d'une méthode de dosage de l'A.D.H. plasmatique suffisamment sensible et précise. Aucun autre chercheur n'a d'ailleurs confirmé les travaux de KLEEMAN ou de AHMED. On peut cependant noter que KLEEMAN, travaillant dans un autre laboratoire, n'a pu reproduire les résultats de ses travaux.

Outre des données des expériences décrites ci-dessus, on peut tenter d'expliquer le mécanisme d'action des glucocorticoïdes en s'aidant des faits suivants :

1° Les glucocorticoïdes ne semblent pas agir par l'intermédiaire d'une modification du volume des liquides extra-cellulaires (L.E.C.). La plupart des auteurs sont d'accord sur ce point :

— CUTLER et KLEEMAN ont étudié chez 13 sujets (9 insuffisances hypophysaires et 4 insuffisances surrénales) les effets sur la diurèse d'une surcharge en solution salée qui augmente le volume des L.E.C., et d'une surcharge par solution d'albumine qui augmente le volume plasmatique.

Alors que les glucocorticoïdes faisaient réapparaître une diurèse normale, les surcharges en solutions salées et albumineuses n'induisaient qu'une amélioration très modérée que les auteurs attribuaient à une amélioration de l'hémodynamique rénale.

— Pour leur part, DAVIS, BLOOD, FIELD et MINTZ, en étudiant les osmolalités plasmatiques urinaires chez une femme de 57 ans atteinte d'insuffisance antehypophysaire, n'ont pas obtenu d'amélioration en provoquant une expansion brutale des L.E.C. par la perfusion rapide de 3 litres de

sérum salé isotonique : l'osmolalité urinaire n'est devenue inférieure à l'osmolalité plasmatique que 13 heures après le début de l'épreuve. De plus, la mesure de l'espace de diffusion de l'insuline chez cette même malade a montré que le volume des L.E.C. était plus faible sous traitement corticoïde qu'en l'absence de traitement.

Tous ces éléments plaident donc contre l'hypothèse de GILL, GANN et BARTTER qui pensaient qu'une réplétion des L.E.C. induite par les glucocorticoïdes inhibait la sécrétion d'A.D.H.

Cette hypothèse est encore rendue moins vraisemblable par la rapidité avec laquelle le défaut d'excrétion de l'eau peut être corrigé par l'administration intraveineuse de glucocorticoïdes, et par l'absence d'une diminution nette de la clearance osmoalaire après leur administration orale ou intraveineuse.

2° DINGMAN et DESPOINTES ont montré que les glucocorticoïdes provoquaient l'élévation de la dose-seuil de nicotine nécessaire pour stimuler la libération d'A.D.H., sans inhiber ni la réponse de la neuro-hypophyse à une hypertonicité plasmatique induite, ni les effets antidiurétiques de la vasopressine exogène.

Il est bien établi que la nicotine stimule la libération d'A.D.H. par la post-hypophyse, probablement par une action acétylcholine-like sur les neurones supra-optiques de l'hypothalamus. L'hypertonicité du plasma provoque aussi la libération d'A.D.H., mais des travaux sur l'homme et le chien, et des considérations théoriques, suggèrent que la réponse à l'hyper-osmolalité n'emprunte pas les mêmes voies que celle due à la nicotine.

Les glucocorticoïdes supprimeraient donc la réponse des neurones supra-optiques de l'hypothalamus à des stimuli nerveux, sans altérer le contrôle osmotique de la libération d'A.D.H.; par ce fait, la diurèse anormale dans l'insuffisance surrénale serait à rattacher à un mécanisme antidiurétique non contrôlé par l'osmolalité des L.E.C.

En l'absence de glucocorticoïdes, la neuro-hypophyse est probablement « hypersensible » aux stimuli; l'augmentation de la sensibilité aux effets antidiurétiques de la nicotine a d'ailleurs été démontrée antérieurement chez des patients hypophysectomisés, atteints d'insuffisance antehypophysaire, aussi bien que chez des addisoniens.

De nombreux travaux ont ainsi montré que des stimuli nerveux supprimaient aisément l'effet inhibiteur relativement faible de l'hypotonicité plasmatique sur la libération d'A.D.H.

Les glucocorticoïdes, grâce à un effet inhibiteur sur la sensibilité des noyaux supra-optiques à de tels stimuli, pourraient normaliser la fonction neuro-hypophysaire et permettre la suppression normale de la libération d'A.D.H. par le lobe postérieur en cas d'hémodilution, de même qu'une réponse diurétique normale à l'hydratation.

Les observations de PORTER, montrant que les glucocorticoïdes suppriment l'activité électrique spontanée et les effets de l'épinéphrine au niveau de l'hypothalamus de singes surrenalectomisés, apportent un argument expérimental à cette théorie.

3° Les glucocorticoïdes élèvent le seuil osmotique de libération de l'A.D.H. Les principaux travaux sur ce sujet sont dus à AUBRY, NANKIN, MOSES et STREETEN :

— après 12 heures de restriction hydrique, 8 sujets absorbent 20 ml d'eau par kilo de poids. En même temps on leur passe une perfusion de sérum salé à 5 %, lentement (49 ml/mn). Ils urinent toutes les 10 à 15 minutes. Les pertes urinaires sont compensées au fur et à mesure par de l'eau administrée per os. Quand une diurèse maxima est constatée depuis 6 à 8 recueils urinaires, on accélère la perfusion salée, de façon à délivrer à peu près 0,5 ml/kg/mn. Une chute du débit urinaire survient 14 à 118 minutes plus tard.

Le seuil osmotique est défini comme l'osmolalité plasmatique mesurée au début de la période de recueil d'urines pendant laquelle la clearance de l'eau libre baisse de plus de deux déviations standards par rapport à la clearance de l'eau libre moyenne calculée à partir des valeurs obtenues depuis que la diurèse est maxima et constante.

La moyenne du seuil osmotique mesuré chez 8 sujets normaux est trouvée à $289 \pm 2,35$ mosm/kg. Le protocole observé, utilisant des sujets hydratés en état de diurèse constante, exclut la possibilité que la chute de la clearance de l'eau libre observée puisse résulter d'une contraction des L.E.C.

La suppression de tout stimulus extérieur nuisible élimine la cause d'erreur qui pourrait être liée à ces stimuli potentiels de la libération d'A.D.H. De plus, le fait que la chute initiale brutale de la clearance de l'eau libre survienne sans baisse, ni de l'excrétion urinaire de la créatinine, ni de la clearance osmoalaire rend très probable que la chute de la clearance de l'eau libre observée résulte de la libération d'A.D.H. par une augmentation de l'osmolalité plasmatique.

Le cortisol provoquant une augmentation du débit urinaire, de la clearance de l'eau libre et de la clearance osmolaire, a priori il n'est pas exclu qu'il altère la perméabilité tubulaire rénale à l'eau et masque ainsi la mise en évidence de la libération d'A.D.H. qui est jugée sur les modifications de la clearance de l'eau libre.

Cependant, AUBRY et col. ont démontré que le cortisol n'inhibe pas les effets de l'A.D.H. au niveau du tubule rénale : en effet, après injection de pitressine de bœuf, le cortisol ne diminue ni la rapidité de survenue, ni l'amplitude de l'anti-diurèse.

Après administration per os de cortisol pendant deux jours, la moyenne du seuil osmotique passe de 289,51 à 293,24 mosm/kg. La durée de perfusion rapide de sérum salé nécessaire pour atteindre le seuil n'est pas modifiée.

Si on administre le cortisol par voie intraveineuse avec la perfusion salée, le seuil osmotique s'élève également, mais cette élévation semble essentiellement attribuable à un allongement significatif du temps écoulé entre le début de la perfusion rapide et l'atteinte du seuil. Le cortisol retarde donc la libération d'A.D.H.

Ce phénomène est mal expliqué : peut-être les glucocorticoïdes diminueraient-ils la sensibilité des osmorécepteurs ; à moins que le réflexe prenant origine dans les osmorécepteurs ne soit transmis par les neurones supra-optiques.

En résumé, les glucocorticoïdes agiraient en inhibant l'activité sécrétoire des neurones supra-optiques. En cas d'insuffisance surrénale, l'A.D.H. est donc libérée en excès. Ces taux élevés d'A.D.H., qui s'effondrent avec les glucocorticoïdes, pourraient faire penser que ces derniers agissent sur le métabolisme de l'A.D.H. En fait ceci est très improbable car l'action de la vasopressine n'est ni particulièrement prolongée ni perturbée dans les insuffisances surrénales.

A côté de l'existence de taux élevés d'A.D.H., qui semble être prépondérante, les modifications de l'hémodynamique rénale et de la perméabilité du tube distal à l'eau peuvent néanmoins contribuer accessoirement aux troubles du métabolisme de l'eau des déficits en glucocorticoïdes :

- troubles de l'hémodynamique :
 - la diminution du taux de filtration glomérulaire entraînerait une augmentation de la réabsorption proximale du sodium ;

l'apport de sodium serait ainsi diminué au niveau de l'anse de Henle, ce qui provoquerait une augmentation moindre d'eau libre. On observe donc une diminution de l'excrétion de l'eau libre et un accroissement de l'osmolalité urinaire;

- des modifications de la perméabilité à l'eau de l'épithélium des tubes distaux et collecteurs sont à l'origine d'une augmentation de la diffusion de l'eau en absence d'A.D.H. En effet, chez l'homme normal les glucocorticoïdes provoquent un accroissement de l'élimination osmolaire urinaire et de la clearance de l'eau libre.

Il faut cependant noter que ces effets sur la perméabilité tubulaire ne s'observent qu'après plusieurs jours de corticothérapie, alors que la correction des troubles de l'élimination de l'eau est très rapide par l'injection de glucocorticoïdes intraveineux.

Un travail récent de AGUS et GOLDBERG précise bien les caractères du défaut d'excrétion de l'eau des hypopituitarismes :

- 7 patients avec insuffisance antehypophysaire sont étudiés durant une surcharge hydrique prolongée, et les effets de l'hydrocortisone et de l'éthanol (un inhibiteur connu de l'A.D.H.) sont notés.

Chez chacun des patients il existe un défaut d'excrétion de l'eau. Ce défaut est variable et va de l'incapacité totale à diluer l'urine à une réponse presque normale. Les patients sont divisés en deux groupes, en se fondant sur leur possibilité de diluer l'urine : 4 sujets sont incapables d'excréter une urine diluée (ils forment le groupe 1), tandis que les 3 autres (groupe 2) excrètent une urine hypotonique.

La réponse à des glucocorticoïdes administrés per os apparaît liée à la dose : l'administration de doses submaximales aux patients porteurs du déficit le plus sévère (groupe 1) transforme leur réponse en celle du déficit moindre (groupe 2) qui correspond à une dilution transitoire de l'urine suivie d'une remontée secondaire vers l'hypertonie.

Il a été montré antérieurement que l'alcool prévenait l'anti-diurèse après déshydratation ou après administration de sérum salé hypertonique et n'avait pas d'effet sur le flux urinaire quand il était donné au moment de la diurèse maxima, ou à des chiens avec diabète insipide. En se fondant sur ces observations, l'alcool est considéré comme un inhibiteur de la sécrétion d'A.D.H.

Dans la publication de AGUS et GOLDBERG, l'administration d'alcool aux patients du groupe 1 ne provoque pas de modifications des possibilités de dilution. Dans le groupe 2, l'éthanol provoque une amélioration caractérisée par une baisse de l'osmolalité urinaire et une augmentation de l'excrétion de l'eau libre. Cette réponse n'est observée que quand l'éthanol est donné à un moment où l'urine est hypotonique.

Quand les malades du groupe 1 ont été prétraités par une dose submaximale de glucocorticoïdes, ils sont capables de diluer transitoirement l'urine. L'administration d'éthanol à un moment où l'urine est hypotonique produit comme dans le groupe 2 une chute de l'osmolalité urinaire et un accroissement de l'excrétion d'eau libre.

L'absence de réponse quand l'urine est hypertonique, c'est-à-dire quand la sécrétion d'A.D.H. est maxima, montre que l'éthanol n'a pas d'effet quand on le donne au moment de l'anti-diurèse, ce qui est en accord avec les publications antérieures.

Les résultats de ces travaux confirment le rôle essentiel des taux élevés d'A.D.H. dans les troubles de l'excrétion de l'eau des hypopituitarismes. Chez les patients les plus touchés, la neuro-hypophyse ne répond ni aux modifications de l'osmolalité plasmatique ni à l'administration d'éthanol, tandis que chez les moins atteints, elle répond aux deux.

L'administration de doses submaximales de glucocorticoïdes, si elle ne corrige pas complètement le défaut, permet cependant une suppression suffisante d'A.D.H. pour provoquer la formation d'urine diluée et une réponse à l'éthanol.

Pour conclure ce chapitre sur le rôle du déficit en glucocorticoïdes dans les troubles du métabolisme de l'eau des insuffisances hypophysaires, nous citerons les expériences de GREEN, HARRINGTON et VALTIN.

Ces auteurs ont montré qu'ils pouvaient induire un déficit dans la réponse à une surcharge hydrique en surrénalectomisant des rats présentant un diabète insipide héréditaire d'origine hypothalamique.

Cette constatation suggère que l'A.D.H. n'est pas nécessaire à la constitution d'un tel syndrome de rétention hydrique.

Cependant, quand les rats sont traités par des minéralocorticoïdes, le défaut dans l'osmolalité est amélioré (en effet, l'aldostérone augmente la clearance de l'eau libre sans modifier

pratiquement la clearance osmolaire), même si un défaut dans l'excrétion de l'eau persiste (le débit urinaire reste abaissé).

Les auteurs ne peuvent donc pas démontrer l'existence d'anomalies de la dilution urinaire quand les rats surrenalectomisés, avec diabète insipide, sont sous minéralocorticoïdes.

Les patients avec insuffisance antehypophysaire étudiés par AGUS et GOLDBERG présentaient un défaut dans la dilution urinaire alors qu'ils avaient probablement conservé la capacité de sécréter des minéralocorticoïdes. Cette anomalie peut sans doute être attribuée à la présence de taux élevés d'A.D.H. que ces malades étaient capables de sécréter.

Les expériences de GREEN et col. ne sont donc pas incompatibles avec l'existence de taux élevés d'A.D.H. à l'origine des déficits dans l'excrétion de l'eau des insuffisances antehypophysaires.

Mais les glucocorticoïdes ne sont pas seuls à être impliqués dans ces troubles, aussi allons-nous étudier maintenant le rôle des autres déficits hormonaux pouvant y prendre part.

La fonction minéralocorticoïde dans les insuffisances antehypophysaires :

L'hyponatrémie, comme nous l'avons vue, est relativement fréquente dans l'hypopituitarisme. C'est une hyponatrémie de dilution qui peut s'accompagner cependant d'une perte urinaire de sodium, habituellement modérée.

BETHUNE et NELSON, étudiant 8 patients atteints d'hypopituitarisme chronique, montrèrent qu'en l'absence de traitement substitutif par les corticoïdes, 5 d'entre eux développaient une hyponatrémie sous restriction sodée.

Chez trois de ces malades l'hyponatrémie était essentiellement une conséquence de la rétention hydrique, alors que chez les deux autres on observait en plus une perte urinaire de sodium.

Les auteurs concluaient qu'une telle perte de sodium pouvait contribuer à la survenue des hyponatrémies des insuffisances hypophysaires.

La sécrétion d'aldostérone n'était pas mesurée dans ces travaux.

ROSS et col. avaient montré que l'incapacité d'obtenir une réponse normale à la restriction sodée dans l'hypopituitarisme pouvait être rattachée à une sécrétion réduite d'aldostérone.

Les dosages du taux de sécrétion d'aldostérone (T.S.A.) pratiqués, entre autres, par KLIMAN et DUFAU confirment ce fait :

- par rapport à un T.S.A. de 124 ± 22 microgrammes/24 h chez les témoins, les auteurs trouvent un taux nettement abaissé à 59 ± 11 microgrammes/24 h chez les malades atteints d'insuffisance hypophysaire.

La réponse à un régime hyposodé est également diminuée : dans ce cas, l'élévation du T.S.A. est de 80 à 162 microg/24 h, tandis que chez les témoins il atteint 299 à 955 microg/24 h.

Il semble donc bien acquis que l'insuffisance hypophysaire comporte une diminution de la fonction minéralocorticoïde.

COOKE, LINDEMAN, ADLER, TURIN et WALKER illustrent bien ce déficit dans l'observation d'un malade atteint d'insuffisance antehypophysaire confirmée biologiquement et a posteriori par l'autopsie :

- après 6 jours d'un régime hyposodé apportant 20 meq/24 h, la balance du sodium montrait une perte de 490 meq de Na. En même temps le malade développait une hyponatrémie, sans modification significative du poids.

Les T.S.A. mesurés durant un régime normalement salé et pendant la restriction sodée étaient bas par rapport aux valeurs observées chez des sujets normaux :

- 39 microg/24 h contre 93 ± 25 microg/24 h chez des sujets normaux avec un régime normalement salé;
- 107 microg/24 h contre 276 ± 51 microg/24 h lors de la restriction sodée.

De plus, quelle que fût la teneur en sodium du régime, la sécrétion d'aldostérone était encore réduite lors de l'administration d'A.C.T.H., bien que l'excrétion urinaire des autres stéroïdes surrénaliens s'accrût normalement en réponse à ce stimulus :

- 25 microg/24 h sous régime normalement salé, sous A.C.T.H.;
- 48 microg/24 h avec apports de Na réduits à 20 meq/24 h, toujours sous A.C.T.H.

WILLIAMS et col. ont également mis en évidence l'indépendance de la sécrétion d'aldostérone par rapport à l'A.C.T.H.

Leur groupe d'étude se compose de 17 patients atteints de panhypopituitarisme de causes variées et de 6 sujets traités par corticoïdes quotidiennement depuis deux à cinq ans.

En réponse à un régime pauvre en sodium, tous les sujets normaux et cinq des six patients sevrés en corticoïdes équilibrent leur balance du sodium au cinquième jour de l'étude.

Au contraire, 11 des 17 insuffisants hypophysaires montrent un taux de sécrétion d'aldostérone anormalement bas, avec retard dans l'équilibration de la balance du sodium, et parallèlement une excrétion urinaire sodée supérieure à la normale, avec perte de poids.

Parmi ces 11 sujets, 6 d'entre eux atteignent finalement un niveau normal de sécrétion d'aldostérone; mais chez les 5 autres il existe une réponse véritablement anormale à la restriction sodée.

Ce défaut se prolonge aussi longtemps que dure la restriction.

Après administration d'A.C.T.H. la sécrétion d'aldostérone est significativement plus basse chez les insuffisants hypophysaires (seuls deux malades montrent une réponse normale) que chez les sujets normaux et les six sujets sevrés en stéroïdes. La réponse des 17 OH urinaires à l'A.C.T.H. est significativement plus basse chez les insuffisants hypophysaires et les malades sevrés en corticoïdes que chez les sujets normaux.

Dans tous les cas où il existe une anomalie dans la réponse de la sécrétion aldostéronique à la restriction sodée, on constate une diminution de la réponse à l'A.C.T.H. Cependant, 7 patients qui avaient une réponse normale à la restriction sodée ont toutefois une réponse diminuée à l'A.C.T.H.

Il ressort de ces données que l'anomalie de la sécrétion d'aldostérone dans l'insuffisance antehypophysaire peut ne pas apparaître dans des conditions basales, mais devenir évidente lors de stress tels que restriction sodée ou stimulation par l'A.C.T.H.

La variabilité des réponses observées chez les malades atteints d'hypopituitarisme peut sans doute être rattachée à des degrés d'hypopituitarisme variables quant à leur durée d'évolution et quant à l'extension du déficit.

Cette diminution de sécrétion d'aldostérone dans l'hypopituitarisme ne semble pas due à une altération du système rénine-angiotensine : dans la publication de WILLIAMS, le taux moyen de l'activité rénine plasmatique (A.R.P.) des insuffisants hypophysaires n'est pas significativement différent de celui des sujets normaux lors de la restriction sodée.

Ces résultats sont identiques à ceux de MURAKAMI qui a étudié l'A.R.P. chez 6 insuffisants hypophysaires après restriction sodée (25 meq/24 h de Na pendant 4 jours), et après administration de furosémide (80 mg per os). L'A.R.P., de plus, n'est pas modifiée par l'administration d'A.C.T.H.

L'auteur en conclut que l'A.C.T.H. n'a pas d'action sur la sécrétion de rénine, et que l'A.R.P. peut répondre normalement à des stimuli variés tels que la restriction sodée ou l'administration de furosémide, alors même qu'il existe un déficit en A.C.T.H.

En résumé, il apparaît vraisemblable que l'hypophyse joue un rôle important dans le contrôle normal de la sécrétion d'aldostérone.

Cependant, le ou les facteurs hypophysaires nécessaires pour maintenir l'intégrité des mécanismes de la sécrétion d'aldostérone ne sont pas connus :

- ce n'est certainement pas l'A.C.T.H., comme le prouvent les observations vues plus haut;
- c'est peut-être la S.T.H., mais des défauts de la sécrétion d'aldostérone et de l'excrétion sodée peuvent être constatés alors que la S.T.H. est présente;
- c'est peut-être un facteur hypophysaire inconnu.

Certains, dont COOKE et col., pensent que la diminution de la sécrétion d'aldostérone et la perte de sodium dans l'hypopituitarisme sont liées à l'existence d'un excès d'A.D.H. Ils s'appuient :

- sur leurs travaux personnels et ceux de BARTTER et col. qui ont montré l'existence d'une diminution de la sécrétion d'aldostérone chez des sujets avec sécrétion inappropriée d'A.D.H. due à une autre cause que l'insuffisance hypophysaire, et lors d'expansion des L.E.C. produite par l'administration d'A.D.H. et d'eau;
- sur des travaux rapportés par ROSS, étudiant des patients dans la période suivant une hypophysectomie : l'excrétion d'aldostérone n'était pas réduite mais même augmentée.

A une exception près, un diabète insipide survenait chez tous ces patients et pouvait contribuer à l'augmentation de l'excrétion d'aldostérone. L'administration de vasopressine à deux de ces malades réduisait la sécrétion d'aldostérone par un facteur trois ou plus.

Des mesures directes de l'A.D.H., en corrélation avec des mesures de la sécrétion d'aldostérone, pourraient peut-être apporter des arguments en faveur de cette hypothèse.

Il faut cependant noter que dans le syndrome de SCHATZ-BARTTER auquel il est fait allusion plus haut, l'aldostérone est le plus souvent normale, que la perte de sel n'est pas corrigée par les minéralocorticoïdes et semble en rapport avec l'existence d'un troisième facteur mis en jeu par l'expansion des L.E.C. Ce troisième facteur inhiberait la réabsorption proximale du sodium.

Au terme de ce chapitre, une remarque s'impose :

- si le déficit de la sécrétion d'aldostérone est responsable d'une négativation de la balance du sodium, il semble qu'il joue un rôle limité dans la survenue d'une hyponatrémie. Celle-ci est en effet surtout la manifestation du déficit en glucocorticoïdes.

Cette assertion se fonde sur les résultats des études isotopiques entreprises chez des insuffisants surrénaux :

- LIBERMAN, WAJCHENBERG et PIERONI ont montré que les glucocorticoïdes avaient une action prépondérante sur l'équilibre entre les compartiments corporels cellulaire et extracellulaire. L'aldostérone, pour sa part, entraîne un bilan sodé positif sans modifications cependant du sodium échangeable. Cette absence d'augmentation du sodium échangeable, malgré la rétention sodée sous l'effet de l'aldostérone, implique que le sodium retenu dans ces conditions n'est pas librement échangeable.

Au contraire, la cortisone ou le cortisol entraîne une augmentation du sodium échangeable avec peu ou pas d'effet sur le bilan sodé.

Ces résultats ont été confirmés par SKRABAL, ARNOT, JOPLIN et FRASER qui ont montré que lors du sevrage en glucocorticoïdes chez des sujets ayant subi une hypophysectomie on observe un passage de l'eau et du sodium des L.E.C. vers les cellules, sans modifications du sodium total.

Incidence du déficit en hormones thyroïdiennes sur le métabolisme de l'eau :

Elle semble mineure dans l'insuffisance antehypophysaire si l'on considère que les troubles disparaissent avec le traitement par les glucocorticoïdes, alors qu'ils ne sont généralement pas influencés par un traitement à base d'hormones thyroïdiennes.

Les défauts de l'excrétion de l'eau et les hyponatrémies sont cependant bien connus dans les hypothyroïdies primaires, et il paraît logique de penser que leurs mécanismes peuvent s'associer à l'insuffisance surrénale dans la genèse des troubles observés dans l'hypopituitarisme.

Une hyponatrémie a fréquemment été observée chez des patients atteints de myxœdème primitif, le plus souvent au stade de coma myxœdémateux. Chez de tels patients en mauvais état, l'hyponatrémie était associée à une hyperazotémie. Dans ces cas, l'abaissement de la concentration plasmatique du sodium peut être attribuer à une simple déplétion sodée ou à une rétention d'eau liées à un dysfonctionnement rénal. Il n'est pas forcément la conséquence de l'insuffisance thyroïdienne.

Par contre, un accroissement de l'eau totale du corps et du sodium échangeable a été dûment établi chez des malades avec myxœdème primitif, y compris ceux chez qui l'hyponatrémie ne s'accompagnait pas d'hyperazotémie.

Parmi les cas rapportés par AIKAWA, ceux qui montraient une hyponatrémie présentaient également une expansion de l'espace du sodium.

Ces faits suggèrent que les balances du sodium et de l'eau sont habituellement positives dans le myxœdème.

Sous traitement, ces paramètres reviennent à la normale et on observe une perte de poids nette qui paraît liée à la négativation de la balance hydrique accompagnée d'une négativation concomitante moins marquée de la balance du sodium.

Ces observations sont donc en faveur d'une hyponatrémie de dilution.

DERUBERTIS et col., étudiant 16 malades atteints d'hypothyroïdie primaire et les comparant à 18 sujets normaux, ont mis en évidence chez les myxœdémateux :

- un abaissement significatif de la natrémie;
- un retard à l'excrétion d'une surcharge hydrique, avec diminution du débit urinaire maximum et de la clearance de l'eau libre, et défaut de dilution urinaire (la clearance osmotique étant identique dans les deux groupes).

Une insuffisance surrénale associée n'était pas en cause, comme le prouvaient les dosages de cortisol plasmatique et des 17 OH urinaires.

A ce défaut de l'excrétion de l'eau noté chez les hypothyroïdiens, trois explications peuvent être proposées :

1° Une diminution de l'absorption du sodium au niveau du segment de dilution du néphron.

Mais il faut noter que la concentration minima du sodium urinaire lors de la période de diurèse maxima est identique chez les hypothyroïdiens et chez les sujets normaux.

La diminution de l'absorption du sodium au niveau de l'anse de Henle paraît donc être une explication peu vraisemblable de l'abaissement de la clearance de l'eau libre observé dans le myxœdème.

2° Une sécrétion inappropriée d'A.D.H. qui ne serait pas inhibée par une charge hydrique brutale.

Cette hypothèse a été soutenue notamment par GOLDBERG et REIVICH.

Les signes observés sont en effet ceux d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'A.D.H. : hyponatrémie survenant en l'absence d'hyperazotémie et d'œdèmes, retard à l'excrétion d'une surcharge hydrique, concentration de l'urine malgré l'hypo-osmolalité plasmatique. La concentration urinaire élevée du sodium n'est par contre pas retrouvée dans le myxœdème.

Cependant, il existe des arguments importants plaçant contre la sécrétion inappropriée d'A.D.H. :

- il est connu que des sujets normaux peuvent sécréter de l'A.D.H. et concentrer leur urine malgré une osmolalité plasmatique basse si la volémie est suffisamment abaissée (ce qui est le cas dans le myxœdème). Dans ce cas, l'A.D.H. n'est pas sécrétée de façon inappropriée, mais répond au stimulus physiologique qu'est la contraction de la volémie;
 - l'ingestion orale d'alcool n'améliore pas le défaut d'excrétion de l'eau dans le myxœdème;
 - de plus, il est difficile d'attribuer la rétention d'eau à une sécrétion inappropriée d'A.D.H. quand sont aussi présents : une diminution du taux de filtration glomérulaire, une atteinte cardiaque, une baisse du volume plasmatique et du flux sanguin rénal. De telles altérations hémodynamiques peuvent par elles-mêmes aboutir à une rétention d'eau.
- Il est intéressant de constater que, dans la littérature, les malades chez lesquels on pressentait une sécrétion inappropriée d'A.D.H. ont présenté au moment de l'étude, ou avant,

une décompensation cardiaque ayant conduit à un traitement digitalique;

- des concentrations élevées de sodium urinaire ont été constatées chez des myxœdémateux avec hyponatrémie. Mais la plupart du temps les mesures de sodium urinaire furent faites peu après l'administration de digitaliques, de sérum salé hypertonique ou d'importantes quantités de sérum salé isotonique. De telles manœuvres peuvent facilement provoquer un accroissement de l'élimination urinaire du sodium.

3° Une diminution des apports de sodium et d'eau au niveau de la partie distale du segment de dilution.

Lorsque chez l'hypothyroïdien l'apport à ce niveau du néphron est accru par administration d'acétazolamide qui inhibe la réabsorption proximale du sodium, ou par une perfusion salée, on observe un accroissement du débit urinaire et de la clearance de l'eau libre après surcharge hydrique.

Ceci suggère que la clearance de l'eau libre est limitée chez ces patients par des apports de sodium et d'eau insuffisants au niveau de la partie distale du segment de dilution.

De nombreux facteurs peuvent contribuer à la réduction des apports à ce niveau :

- des lésions glomérulaires qui peuvent diminuer le taux de filtration. L'histologie montre que le rein hypothyroïdien est le siège d'une atteinte indéniable : amincissement des membranes basales de la glomérulée et des cellules tubulaires, avec accumulation d'inclusions variées dans le cytoplasme cellulaire. Ces images disparaissent après opothérapie;
- la baisse du débit cardiaque associée à une augmentation des résistances périphériques vasculaires;
- la diminution de la volémie.

Toutes ces modifications hémodynamiques conduisent à une diminution du débit sanguin rénal.

Au total, l'hypothyroïdie se caractérise par une atteinte polyviscérale. Le rein en particulier est mis dans de mauvaises conditions de travail : la baisse du flux plasmatique rénal, de la filtration glomérulaire, associée à l'hypovolémie et aux altérations vasculaires rénales, contribue à expliquer le médiocre fonctionnement du circuit à contre-courant et les troubles de l'excrétion de l'eau.

On conçoit que dans les insuffisances antehypophysaires l'atteinte viscérale liée à l'hypothyroïdie puisse contribuer, associée à l'insuffisance cortico-surrénale, à la survenue des troubles du métabolisme hydrique.

Cette contribution reste, comme on l'a déjà fait remarquer, très accessoire et il ne faut perdre de vue que les troubles sont essentiellement dus au déficit en glucocorticoïdes.

II. - COMMENTAIRES A PROPOS DES OBSERVATIONS

Sept des huit malades ont présenté à un moment ou à un autre de l'évolution de leur insuffisance antehypophysaire des troubles du métabolisme de l'eau. Ce fait souligne la fréquence de telles anomalies dans l'hypopituitarisme et l'intérêt qu'on a à les rechercher systématiquement puisque, si elles sont souvent patentes, elles peuvent être également discrètes et n'être objectivées que par la pratique d'un test à l'eau.

Parmi nos sept malades :

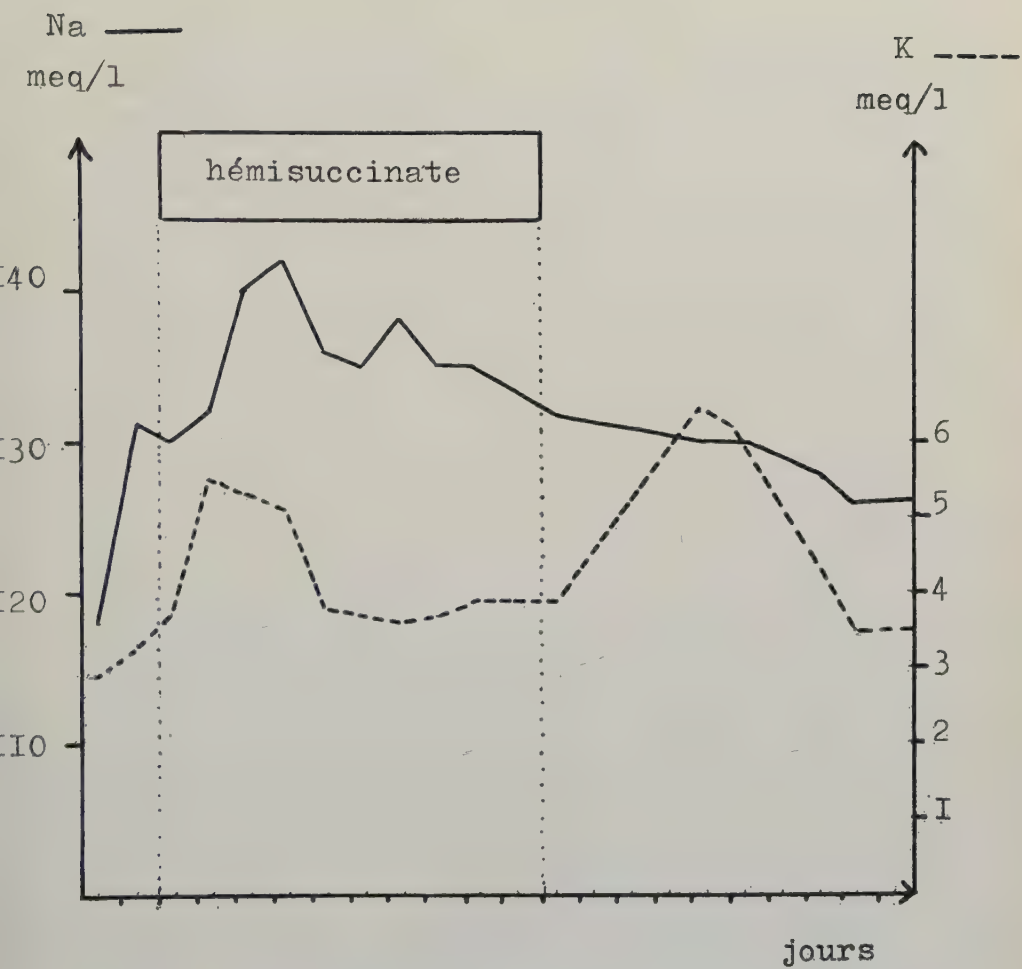
- les troubles hydro-électrolytiques étaient la cause de l'hospitalisation dans deux cas (malades 5 et 6);
- ils étaient également marqués, sans qu'ils aient motivé l'hospitalisation initiale, chez les cinq autres patients :
 - sous forme de diabète insipide associé à une insuffisance antehypophysaire dans les observations 1 et 3;
 - inclus dans le contexte d'un coma hypoglycémique d'origine haute dans les observations 7 et 8;
 - sous forme de perturbations du test à l'eau dans la quatrième observation.

1° Lorsqu'ils ont été la cause directe de l'hospitalisation, ces troubles se sont manifestés :

- par un tableau évoquant une insuffisance surrénale aiguë (malade 5);
- par des troubles psychiques associés à une hyponatrémie (malade 6).

a) Dans l'observation 5, peut-on considérer l'épisode qui a provoqué l'hospitalisation comme une insuffisance surrénale aiguë qui aurait été déclenchée par un stress de nature X ? Mais pourquoi la malade, atteinte d'une insuffisance antehypophysaire idiopathique, se serait-elle, à ce moment, comportée comme une insuffisance surrénale primaire ?

On ne peut que constater les faits : il semblerait que l'insuffisance cortico-surrénale d'origine hypophysaire, jusque-là



Observation n°5: évolution de la natrémie et de la kaliémie lors de la première hospitalisation.

bien supportée, se soit brutalement décompensée à l'occasion d'un stress, probablement infectieux.

L'évolution de la natrémie et de la kaliémie prouve qu'il existait un déficit à la fois en gluco et en minéralocorticoïdes : en effet, sous hémisuccinate d'hydrocortisone, la natrémie ne s'est que partiellement corrigée puisqu'elle restait autour de 135 meq/l, ce qui témoigne de l'insuffisance en minéralocorticoïdes; dès l'arrêt de l'hémisuccinate elle a rapidement rechuté au-dessous de 130, les effets du déficit en glucocorticoïdes s'associant alors à l'hypo-aldostéronisme; dans le même temps, la kaliémie s'élevait jusqu'à 6,4 meq/l.

Quant à l'hypokaliémie à l'entrée, sans doute peut-elle s'expliquer par l'existence de diarrhée et de vomissements les jours précédents.

Quoi qu'il en soit l'hyponatrémie était importante chez cette malade puisque le sodium a été retrouvé à 118 meq/l. Elle s'associait à des signes neurologiques variés : hypertonie plasmatique, coma vigile, clonies faciales, VII inférieur, myosis, abolition des R.O.T. et des photomoteurs.

A cet égard, on peut rappeler les principaux modes d'expression, sur le plan clinique, de l'hyponatrémie : ce sont essentiellement des signes neurologiques, conséquence de l'hyperhydratation cellulaire cérébrale. Ces signes sont très variables d'un sujet à l'autre et dénués de toute spécificité. On peut observer :

- des céphalées : diffuses, paroxystiques, à prédominance volontiers matinale et parfois accompagnées de vomissements, elles peuvent donc simuler des céphalées d'hypertension intracrânienne;
- des crampes musculaires;
- des troubles du comportement : très fréquents, variables d'un moment à l'autre de la journée; ils sont généralement polymorphes, depuis l'obnubilation majeure avec prostration, jusqu'au délire confuso-onirique avec agitation;
- des crises convulsives qui sont le plus souvent généralisées;
- un coma enfin : plus ou moins profond, précédé ou non de crises convulsives; il peut s'accompagner de signes pyramidaux mais est habituellement dépourvu de signes de localisation. On peut parfois constater au fond d'œil un flou de la papille sans valeur pronostique particulière.

D'après des études expérimentales de l'hyperhydratation cérébrale, il semblerait que la rapidité de constitution de l'hyponatémie soit un facteur important de l'apparition des troubles neurologiques.

Le liquide céphalo-rachidien, pour sa part, est normal (s'il est examiné) hormis la diminution des chlorures; il n'y a jamais d'hypercytose. Certains auteurs signalent une élévation de la pression du L.C.R. dans les hyponatrémies.

Sur le plan électrique, le tracé électro-encéphalographique peut être normal; lorsqu'il est perturbé, les modifications n'ont rien de spécifique : on observe le plus souvent une diminution de voltage et un ralentissement du tracé parfois entrecoupé de bouffées irritatives, avec ou sans traduction clinique. La normalisation du tracé est en général plus tardive que celle des anomalies biologiques.

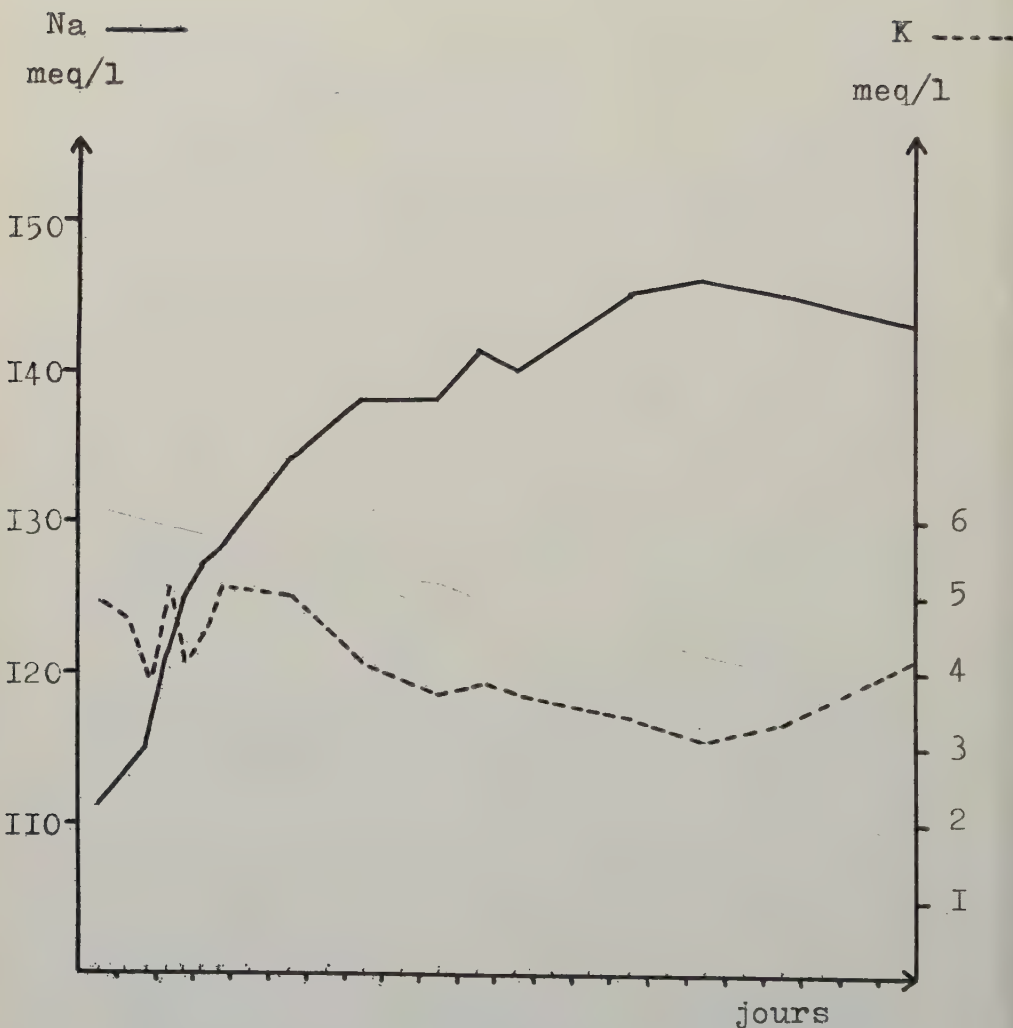
Pour revenir à notre observation, il faut noter qu'une fois l'épisode initial passé, les troubles hydro-électrolytiques se sont avérés modérés puisque sur deux épreuves à l'eau pratiquées, une a été normale, l'autre a montré une diminution des quantités d'eau excrétées en quatre heures, mais la dilution des urines se faisait assez bien.

Ces constatations s'associaient, comme on l'a déjà mentionné dans la description de l'observation, à une tolérance étonnante par la malade du sevrage en corticoïdes alors même que le cortisol plasmatique était indosable avant et après synacthène.

Sans doute l'existence d'une fonction minéralocorticoïde pratiquement intacte, comme en témoignent les taux urinaires d'aldostérone et de tétrahydroaldostérone, n'est-elle pas étrangère à ces faits.

Sur le plan thérapeutique, lors de l'épisode initial les signes cliniques, notamment neurologiques, ont rapidement régressé sous traitement par les corticoïdes; l'hyponatrémie s'est parallèlement réparée en quelques jours. L'évolution a été favorable puisque, sous traitement d'entretien par hydrocortisone et extraits thyroïdiens, aucun trouble du même ordre ne s'est reproduit.

b) Dans l'observation 6, les troubles hydro-électrolytiques étaient majeurs, avec natrémie à 110 meq/l, et dominaient là aussi le tableau clinique sous forme de troubles psychiques qui avaient même été à l'origine d'une hospitalisation dans un ser-



Observation n°6: évolution de la natrémie et de la kaliémie pendant les premiers jours de l'hospitalisation (sous traitement associant gluco et minéralo-corticoïdes).

vice psychiatrique avant que l'hyponatrémie ne soit mise en évidence.

Les troubles psychiques se manifestaient par une agitation et un délire confuso-onirique associé à un certain degré d'obnubilation.

Ces manifestations sont en accord avec les troubles neurologiques liés à l'hyponatrémie déjà décrits à propos de l'observation précédente.

Dans ce domaine, des études précises ont été faites dans le syndrome de SCHWARTZ-BARTTER : au-dessous de 120 meq/l de sodium, le patient devient irritable et peut présenter des troubles du caractère importants, avec refus de coopération, hostilité, ainsi qu'une confusion mentale; lorsque la natrémie descend au-dessous de 110 meq/l, on observe une diminution des R.O.T., une faiblesse musculaire, des signes de paralysie bulbaire ou pseudo-bulbaire, un signe de Babinski, une stupeur et des convulsions.

Chez notre malade, alors que la natrémie était inférieure à 120, la force musculaire semblait relativement conservée, les R.O.T. étaient abolis aux membres supérieurs; aux membres inférieurs on retrouvait des rotuliens et des achilléens très faibles, il n'y avait pas de Babinski.

Les troubles psychiques ont été présents pendant trois jours, ils ont persisté tant que la natrémie était inférieure à des valeurs de l'ordre de 130 meq/l.

Le traitement associant cortisone, D.O.C.A. puis 9 alpha-fluorohydrocortisone, et régime normalement salé auquel on ajoutait 6 g de NaCl par jour, a corrigé la natrémie qui était à 111 meq/l à l'arrivée en une huitaine de jours.

Si on fait le bilan du sodium reçu chaque jour :

- le régime normalement salé apportait environ entre 4 et 6 g de sodium par 24 heures, soit entre 170 et 250 meq de Na par 24 heures;
- l'apport supplémentaire de 6 g/24 h de NaCl fournissait à peu près de 100 meq/24 h de Na en plus. La malade recevait donc quotidiennement entre 270 et 350 meq de sodium.

En comparant ces chiffres à ceux de l'excrétion urinaire du sodium on voit que la balance du sodium est restée très positive tout le temps qu'a mis à se restaurer la natrémie, puisque pen-

dant cette période l'excrétion du sodium est restée inférieure à 50 meq/24 h.

Il existait donc une déplétion sodée importante à l'origine de laquelle devait se trouver une diminution importante de la fonction mineralocorticoïde (nous ne disposons malheureusement pas de dosage d'aldostérone pour confirmer cette supposition).

Par la présence d'une insuffisance chronique de la production de mineralocorticoïdes, l'observation de Mme G. contraste donc avec la précédente.

Pourquoi une telle atteinte existe-t-elle dans un cas alors qu'elle semble absente dans l'autre ? On ne peut pas fournir de réponse satisfaisante à cette question. On pourrait être tenté de tenir compte de la durée d'évolution de l'insuffisance antehypophysaire, l'hypopituitarisme de la malade G. paraissant exister depuis beaucoup plus longtemps que celui de la malade S. mais cette explication est sans valeur puisque la fonction corticotrope est nettement plus touchée et difficile à faire réapparaître par stimulation exogène dans l'observation S. que dans la G.

2° Nous allons aborder maintenant un cas commun à deux de nos observations, celui de l'association d'un diabète insipide à l'insuffisance antehypophysaire.

Il est bien connu que la coexistence d'une insuffisance antehypophysaire à une insuffisance post hypophysaire empêche le diabète insipide de se manifester nettement. Il existe une carence d'A.D.H. mais l'insuffisance surrénale liée à l'hypopituitarisme antérieur favorise une rétention d'eau et le passage d'eau des espaces interstitiels dans le secteur intracellulaire empêche ou limite l'élévation de la natremie et réduit ainsi ou supprime la polyurie et la polydipsie. Cependant, l'incapacité d'émettre une urine hypertonique reste présente le plus souvent.

La polyurie et la polydipsie réapparaissent quand on corrige l'insuffisance surrénale par la cortisone, et accessoirement l'hypothyroïde associée par de faibles doses de thyroxine. L'administration d'A.D.H. devient alors nécessaire pour réduire la polydipsie et la polyurie et obtenir une concentration urinaire satisfaisante.

L'association d'une insuffisance antehypophysaire modifie donc considérablement l'aspect clinique de ce dernier.

— parfois une pseudo-guérison est alléguée : la soif disparaît ou diminue franchement, la diurèse s'abaisse. Cette amelio-

ration apparente signe en fait une insuffisance cortico-surrénale biologique, et l'administration de cortisol va immédiatement faire réapparaître la polyurie et la polydipsie. Si la soif est spontanément diminuée chez ces sujets, on peut cependant mettre en évidence la persistance d'une diurèse aqueuse excessive, une clearance de l'eau libre positive, et il faut savoir qu'ils sont particulièrement sensibles à l'hyperhydratation du fait de leur opsiurie;

- ailleurs le diagnostic de diabète insipide est soupçonné chez un sujet atteint d'insuffisance antehypophysaire latente chez qui on est frappé par l'importante polyurie au cours du traitement hormonal substitutif.

Dans tous ces cas les tests de stimulation de la sécrétion d'A.D.H. sont souvent particulièrement difficiles à interpréter.

Cette association d'un diabète insipide avec une insuffisance antehypophysaire survient lorsqu'il existe une atteinte supra-sellaire (une origine tumorale est retrouvée la plupart du temps). Elle est également observée avec une certaine fréquence lors des insuffisances hypophysaires du post partum.

Ces considérations générales sont bien illustrées par nos deux observations :

a) Dans l'observation n° 1, on voit une malade atteinte d'un syndrome de SHEEHAN, chez laquelle se manifeste un diabète insipide dont l'organocité ne fait guère de doute : positivité constante de la clearance de l'eau libre, densité urinaire inférieure à 1010, urines en permanence hypotoniques par rapport au plasma.

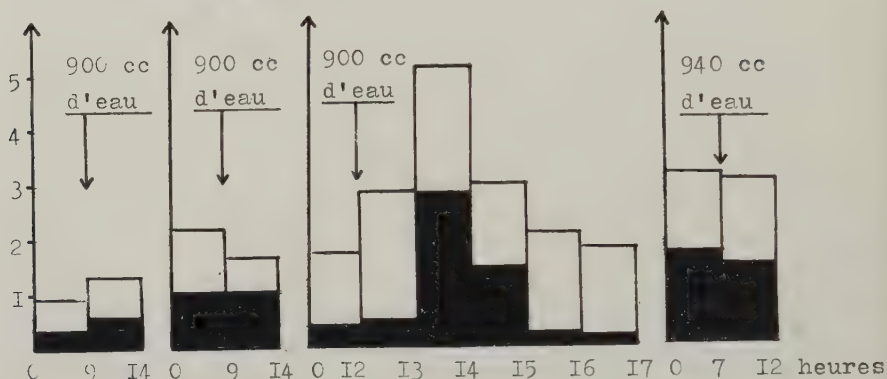
Ce diabète insipide n'était qu'en partie masqué par l'insuffisance corticosurrénale (diurèse autour de 3 l/24 h en absence de traitement) et s'est révélé complètement sous corticothérapie.

Une telle association d'un diabète insipide avec un syndrome de SHEEHAN est rare : 27 cas décrits jusqu'en 1969.

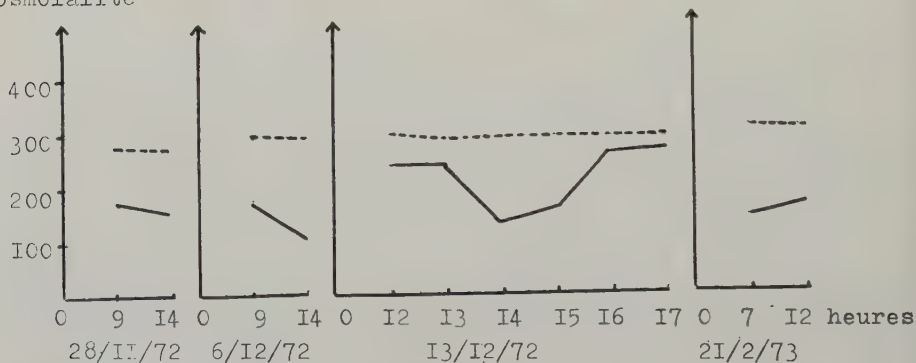
Si on passe en revue ces 27 cas, on constate que :

- le mode de début est souvent brutal, le syndrome polyuro-polydipsique apparaissant le jour de l'accouchement ou dans les jours suivants;
- la durée de ce diabète insipide est variable :
 - il peut n'être que transitoire, pendant les premiers jours suivant l'accouchement. Il s'agit là uniquement d'une réponse devant l'agression du tractus hypothalamo-

débit urinaire } clearance de l'eau libre
ml/mn



osmolalité



Observation n°I: mesures du débit urinaire, de la clearance de l'eau libre, des osmolalités plasmatiques et urinaires après restriction hydrique et après surcharge en eau de 20 ml/kg:

- sans traitement: épreuves du 28/XI/72 et du 21/II/73
- sous traitement: épreuves du 6/XII/72 et du 13/XII/72.

OSmolalité plasmatique: -----

osmolalité urinaire : ———

hypophysaire. Une fois disparu, aucune épreuve ne réussira à faire réapparaître la polyuro-polydipsie;

- il peut durer plusieurs mois. S'il est parfois masqué, il est cependant détectable par les épreuves classiques du diabète insipide; il se révèle cliniquement dès qu'on instaure un traitement substitutif de l'insuffisance antehypophysaire;
- il peut persister des années durant à cause d'une lésion irréversible des noyaux régulateurs du métabolisme de l'eau. De telles lésions ont été parfois constatées dans les cas de nécrose puerpérale sous forme d'une atrophie secondaire tardive des noyaux optiques.

AGUILO et col. ont insisté sur le fait que le diabète insipide n'est le plus souvent que transitoire et que la persistance du syndrome polyuro-polydipsique est imputable dans ce cas à une polydipsie résiduelle conditionnée.

La comparaison des syndromes de SHEEHAN avec diabète insipide à un groupe témoin constitué de SHEEHAN sans diabète insipide n'a pas permis la mise en évidence de signes particuliers lors de la grossesse et des suites de couches, si ce n'est la fréquence plus grande d'une infection du post-partum chez les porteuses de diabète insipide.

Dans le cas de Mme O., on ne possède pas de renseignements précis sur la date de début du syndrome polyuro-polydipsique, en particulier on ignore si un tel syndrome est apparu dans les suites immédiates de l'accouchement.

Le diabète insipide s'est avéré en tout cas n'être que transitoire puisqu'il semble avoir spontanément régressé après sept mois de traitement de l'insuffisance antehypophysaire par cortisone et extraits thyroïdiens auxquels s'étaient ajoutés pendant les quatre derniers mois du TEGRETOL et du LIPAVLON. En novembre 1973, il n'a toujours pas reparu.

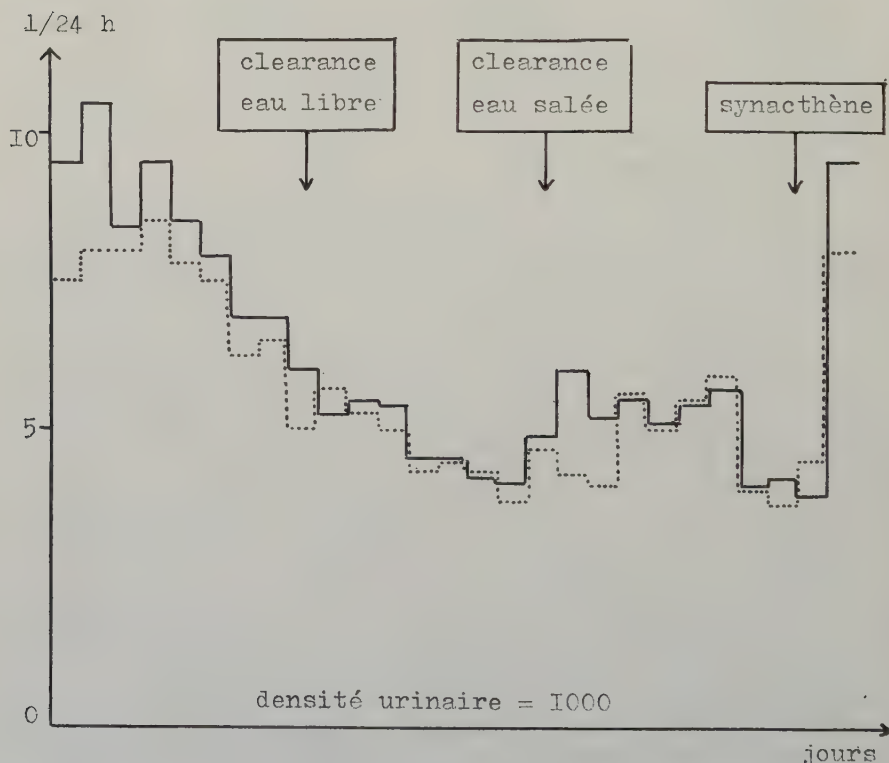
Cette disparition a-t-elle été influencée par le traitement? La question reste posée sans qu'on puisse fournir de réponse objective.

b) En ce qui concerne l'observation n° 3, la preuve de l'organicité du diabète insipide a été apportée; son étiologie peut certainement être rattachée à une extension tumorale.

Les variations de la diurèse de ce malade semblent pouvoir être imputées essentiellement à l'insuffisance antehypophysaire et non à une atteinte du centre de la soif qui aurait pu être évoquée.

En effet, la polyurie constatée lors du retour de neuro-chirurgie était liée à l'administration de corticoïdes à fortes doses dans un but anti-inflammatoire. L'hypocortisolisme secondaire à l'arrêt du traitement a partiellement corrigé le diabète insipide car il a entraîné une hyperhydratation intracellulaire et une diminution de la soif et de la polyurie.

Le test au synacthène, élevant à nouveau la cortisolémie, a aggravé une deuxième fois le diabète insipide (la diurèse a atteint 9,5 l), et pour permettre une étude interprétable des éliminations urinaires des 17 CS et des 17 OH il a fallu administrer 2 prises de lysine-vasopressine en même temps que l'on pratiquait l'injection de synacthène (malgré ces deux pulvérisations nasales la diurèse, qui la veille du synacthène était à 4,5 l, a atteint 5,7 l).



Observation n° 3 : courbes de la diurèse (.....) et des boissons ingérées (—).

Dans la genèse des variations du syndrome polyuro-polydipsique, on aurait pu discuter le rôle d'une éventuelle atteinte du centre de la soif, étant donnée la situation hypothalamique du gliome. Cependant, s'il avait existé une telle atteinte, lors de l'épreuve à la posthypophyse, la diurèse aurait diminuée mais la soif aurait persistée et des signes d'hyperhydratation avec hyponatrémie de dilution seraient apparus, ce qui n'a pas été le cas.

Le fait que le malade ait mal supporté l'épreuve à l'eau salée alors que l'insuffisance surrénalienne semble assez importante est vraisemblablement dû à ce que le diabète insipide est plus sévère que l'insuffisance antehypophysaire et que le test à l'eau salée fait après une épreuve de restriction hydrique de huit heures correspondait à une prolongation de cette épreuve.

3° Chez deux de nos malades, les troubles hydro-électrolytiques n'apparaissent qu'au deuxième plan de l'insuffisance antehypophysaire qui se traduit par un coma hypoglycémique.

a) Dans l'observation n° 7, on observait une hyponatrémie à 130 meq/l au moment de l'arrivée dans le service. La natrémie va progressivement se normaliser en six jours après être tombée à 125 le deuxième jour (peut-être en raison d'une réanimation liquidienne énergétique) sous l'influence du traitement à base de glucosé hypertonique, d'hémisuccinate d'hydrocortisone et de thyroxine I.M.

Cependant, dans le cas de Mme R., il ne faut pas perdre de vue qu'il existe une cardiopathie, et sans doute une atteinte rénale plus ou moins fonctionnelle, qui peuvent interférer avec les déficits hormonaux dans la genèse des troubles hydro-électrolytiques. C'est ainsi qu'on peut certainement mettre sur le compte de ces atteintes viscérales le fait qu'il a persisté, malgré le traitement substitutif par glucocorticoïdes et thyroxine, une oligurie, la diurèse restant comprise entre 500 cc et 1 l/24 h.

b) En ce qui concerne la malade 8, on se trouve en présence d'un cas différent, dans la mesure où il existe un déficit électif de la fonction corticotrope. La fonction minéralocorticoïde est indemne, comme le prouvent les taux urinaires de l'aldostérone et de la tétrahydroaldostérone.

Les troubles hydro-électrolytiques vont d'ailleurs rester modérés (natrémie à 130 meq/l à l'entrée) et se corriger très rapidement (136 meq/l quelques heures après le premier dosage) grâce au traitement par l'hémisuccinate d'hydrocortisone

puis cortisone, 9 alpha-fluorohydrocortisone, et ingestion de bouillon salé.

On n'a pas pratiqué de test à l'eau ni de mesure de la clearance de l'eau libre, dont les perturbations auraient confirmé le déficit en glucocorticoïdes, car la malade supportait très mal le sevrage en corticoïdes.

4° Les troubles du métabolisme de l'eau observés dans la quatrième observation revêtent deux aspects :

- perturbation importante de l'épreuve de l'eau;
- baisse de la natrémie de 140 à 136 meq/l après arrêt du traitement substitutif par les glucocorticoïdes.

Une remarque s'impose à propos de ce défaut d'excrétion de l'eau qui nous frappe par son importance puisqu'il persiste même sous traitement corticoïde : à l'époque où ces épreuves ont été effectuées, la malade présentait une hypovolémie chronique importante. Les troubles observés alors peuvent sans doute être imputés en partie à cette hypovolémie, par l'intermédiaire d'une diminution du flux plasmatique rénal et du taux de filtration glomérulaire.

Il n'existe pas de tare viscérale marquée pouvant fournir une autre explication :

- absence de signes d'insuffisance cardiaque. Les derniers E.C.G. ne montrent qu'une nécrose ancienne en D2, D3, VF;
- sur le plan rénal, on ne relève dans les antécédents qu'une colique néphrétique en 1933; l'urée sanguine ne dépasse pas 0,38 g/l;
- le bilan hépatique est normal.

En revanche, la baisse de la natrémie après suspension du traitement, bien que minime, n'a pas pu être influencée par l'hypovolémie puisque celle-ci était alors corrigée; elle peut être considérée comme étant la conséquence directe du déficit en glucocorticoïdes.

Au terme de ce chapitre, il convient de remarquer que l'existence de troubles du métabolisme de l'eau n'est pas un élément absolument constant dans les insuffisances antehypophysaires : ainsi, dans l'observation n° 2, la malade atteinte d'une nécrose hypophysaire du post-partum avec atteinte très marquée de la fonction corticotrope et plus modérée de la fonction minéralotrope, ne présentait pas de troubles hydro-électrolytiques : les mesures de la clearance de l'eau libre après restriction hydrique

et après surcharge en eau de 20 ml/kg étaient normales; les ionogrammes sanguins ont de même toujours été normaux.

Ces données contrastent avec les anomalies observées chez les autres malades, mais il n'existe aucun élément, dans l'observation, susceptible de fournir une explication à une telle exception.

Nous ne pouvons donc que constater la réalité d'une pareille éventualité, ce qui prouve bien que le mécanisme des désordres hydro-électrolytiques dans les insuffisances antehypophysaires est loin d'être complètement élucidé.

CONCLUSION

L'étude du métabolisme de l'eau dans cette série de huit observations, ainsi que la revue de la littérature récente, permettent les conclusions suivantes :

la perturbation du métabolisme hydrique est très fréquente dans l'insuffisance antehypophysaire (on la retrouve chez sept de nos huit malades) mais n'est pas constante; elle est la conséquence du déficit polyhormonal où prédomine l'insuffisance en glucocorticoïdes.

Le trouble essentiel réside en un retard à l'excrétion de l'eau.

L'expression clinique de cette anomalie est très variable :

- troubles hydro-électrolytiques majeurs, avec hyponatrémie considérable et hyperhydratation cellulaire, provoquant des troubles neuro-psychiques variables qui occupent le premier plan de la scène clinique et peuvent faire méconnaître l'insuffisance polyhormonale sous-jacente;
- manifestations minimales ou absentes : le trouble n'est alors objectivé que par des épreuves dont le type est l'épreuve de surcharge hydrique; le test à l'eau met en évidence le retard à l'excrétion de l'eau, la densité urinaire restant élevée et la clearance de l'eau libre négative pendant la période de retard;
- l'association, non rare, d'une atteinte hypothalamo-post-hypophysaire qui perturbe la sécrétion de l'hormone anti-diurétique peut encore compliquer les tableaux clinique et biologique.

Ces troubles du métabolisme de l'eau cèdent bien, et rapidement, à l'hormonothérapie de compensation dont les glucocorticoïdes sont l'élément majeur. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'adjoindre à ces derniers un minéralocorticoïde. L'hormone thyroïdienne enfin, est indispensable pour compléter l'équilibre hydrique.

En ce qui concerne la physiopathologie du défaut de l'excrétion de l'eau dans les insuffisances antehypophysaires, certaines questions restent mal élucidées. Les dosages radio-immunologiques, notamment celui de l'hormone antidiurétique, permettront de mieux les approcher.

Des ces données, il ressort que pour le clinicien, la fréquence avec laquelle une insuffisance antehypophysaire se manifeste par des signes liés aux troubles hydro-électrolytiques doit être une notion sémiologique à ne jamais perdre de vue.

Vu,

Le Doyen de la Faculté
de Médecine PARIS-SUD :

Professeur A. Monsaingeon

Le Recteur de l'Académie :

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — AGUILO F., VEGA L.A., HADDOCK L., RODRIGUEZ O. : Diabetes insipidus syndrome in hypopituitarism of pregnancy.
Acta endocrinologica, suppl. 1969, 137, vol. 60.
- 2 — AGUS Z.S., GOLDBERG M. : Role of antidiuretic hormone in the abnormal water diuresis of anterior hypopituitarism in man.
Journal of clinical investigation, 1971, 50, 1478-1489.
- 3 — AHMED A.B.J., GEORGE B.C., GONZALES-AUVERT C., DINGMAN J.F. : Increased plasma arginine vasopressin in clinical adrenocortical insufficiency and its inhibition by glucosteroids.
Journal of clinical investigation, 1967, 46, n° 1, 111-123.
- 4 — ALBEAUX-FERNET M. : L'insuffisance antehypophysaire du post-partum.
Revue du praticien, 1967, tome 17, n° 28, 3939-3952.
- 5 — ALBEAUX-FERNET M. : Travaux récents sur les conséquences endocrino-métaboliques des hypophysectomies.
L'année endocrinologique, 1972, 24, 134-147.
- 6 — ALBEAUX-FERNET M., ROMANI J.D., CHABOT J., GELINET M., COLASSE : Un cas de maladie de SHEEHAN associée à un diabète insipide partiel.
Annales d'endocrinologie, tome 24, n° 6, novembre-décembre 1963, 985-991.
- 7 — AUBERT L., DETOLLE P., ARMAND P., PAECHT A., FAURE J. : Kyste de l'hypophyse d'un sujet âgé avec panhypopituitarisme méconnu et coma terminal.
Annales d'endocrinologie...
- 8 — AUBERT P., PORTAL A., BERNUAU J., LAINEE J. : Diabète insipide et insuffisance antehypophysaire.
Annales de médecine interne, avril 1972, 123, n° 4, 421-424.
- 9 — AUBRY R.H., NANKIN H.R., MOSES A.M., STREETEN D.H. : Measurement of the osmotic threshold for vasopressin release in human subjects and its modification by cortisol.
Journal of clinical endocrinology, 1965, 25, 1481-1492.
- 10 — BAISSET A., MONTASTRUC P. : Nature, modes d'action et dosages actuels de la vasopressine.
Revue du praticien, 1970, tome 20, n° 7, 961-972.
- 11 — BETHUNE J.E., NELSON : Hyponatremia in hypopituitarism.
New England Journal of Medicine, 1965, 272, 771.
- 12 — BONVALET J.P., DAVID R., BAGLIN A., HATT P.Y. : Myxœdème avec état d'antidiurèse inappropriée et hyperaldostéronisme.
Annales de médecine interne, novembre 1970, 121, n° 11, 949-955.
- 13 — BRICAIRE H., LEPRAT J. : Les grands cadres cliniques et étiologiques de l'insuffisance antehypophysaire de l'adulte.
Revue du praticien, 1967, tome 17, n° 28, 3925-3936.
- 14 — BRICAIRE H., SALTIEL H., HANOUNE J. : Le syndrome de SCHWARTZ-BARTTER. Problèmes physiopathologiques.
Presse médicale, 1967, 75, 11-16.
- 15 — BRICKER N.S. : The control of sodium excretion with normal and reduced nephron populations. The pre-eminence of third factor.
American Journal of Medicine, 1967, 43, 313-321.

- 16 — CASTAIGNE P., MASSON M., DELAPORTE P. : Etat des connaissances sur la régulation de la soif.
Revue du praticien, 1970, tome 20, n° 7, 955-958.
- 17 — COOKE C.R., LINDEMAN R.D., ADLER S., TURIN M.D., WALKER W.G. : Persistent antidiuresis with hypoaldosteronism and sodium wasting in hypopituitarism.
American Journal of Medicine, 1969, 47, 653-660.
- 18 — CUTLER R.E., KLEEMAN C.R., KOPLOWITZ J., MAXWELL M.H., DOWLING J.T. : Mechanisms of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency. III. - The effect of extracellular or plasma volume expansion, or both on the impaired diuresis.
Journal of clinical investigation, 1962, 41, n° 7, 1524-1530.
- 19 — DAVIS B.B., BLOOM M.E., FIELD J.B., MINTZ D.H. : Hyponatremia in pituitary insufficiency.
Metabolism, 1969, 18, n° 10, 821-832.
- 20 — DECOURT J. : Essai de classification des syndromes polyuropolydip-siques.
Revue du praticien, 1970, tome 20, n° 7, 951-952.
- 21 — DECOURT J., MICHARD J.P., BERNARD-WEIL E. : Le coma hypo-pituitarien.
Semaine des hôpitaux de Paris, 1958, n° 47, 2331-2340.
- 22 — DECOURT J., DE GENNES J.L. : Traitement des insuffisances ante-hypophysaires.
Revue du praticien, 1967, tome 17, n° 28, 3989-3999.
- 23 — DE GENNES L., BRICAIRE H., TOURNEUR R., MOREAU L., BEN AYED H. : Un cas de panhypopituitarisme chez l'homme par lésion hypothalamique traumatique.
Société médicale des hôpitaux de Paris, 1963, 114, n° 5, 397-404.
- 24 — DERUBERTIS F.R., MICHELIS M.F., BLOOM M.E., MINTZ D.H., FIELD J.B., DAVIS B.B. : Impaired water excretion in myxoedema.
American Journal of Medicine, juillet 1971, 51, 41-53.
- 25 — DINGMAN J.F., DESPOINTES R.H. : Adrenal steroid inhibition of vasopressin release from the neurohypophysis of normal subjects and patients with Addison's disease.
Journal of clinical investigation, 1960, 39, 1851-1863.
- 26 — FORD R.V., OWENS J.C., CURD G.W., MOYER J.H., SPURR C.L. : Kidney functions in various thyroid states.
Journal of clinical endocrinology, 1961, 21, 548-553.
- 27 — GAUNT R. : The adrenal cortex in salt and water metabolism. Recent progress in hormone research, 1951, volume 6, 247-276.
- 28 — GILBERT-DREYFUS, DELZANT G., MALINSKY M. : Etude clinique et explorations paracliniques du diabète insipide de l'adulte.
Revue du praticien, 1970, tome 20, n° 7, 961-972.
- 29 — GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN J., DELZANT G., OUTZEKHOVSKY G., PALI P. : Exploration de la fonction thyroïdienne dans les panhypopi-tuitarismes, les tumeurs hypophysaires, et chez les hypophysectomisés.
Annales d'endocrinologie, 1964, tome 25, n° 6 bis, 699-708.
- 30 — GOLDBERG M., REIVICH M. : Studies on the mechanism of hypo-natremia and impaired water excretion in myxoedema.
Annals of Internal Medicine, 1962, 56, 120-130.
- 31 — GOULON M., BABINET P., RAPHAEL J.C. : Hyponatrémie et système nerveux.
Réanimation et médecine d'urgence, 1970, 55-90.

- 32 — GREEN H.H., HARRINGTON A.R., VALTIN H. : On the role of anti-diuretic hormone in the inhibition of acute water diuresis in adrenal insufficiency and the effects of gluco- and mineralocorticoids in reversing the inhibition.
Journal of clinical investigation, 1970, 49, 1724-1736.
- 33 — HAZARD J., MEROT J., KLOTZ A., POTEL M. : Ascite révélatrice d'une insuffisance thyroïdienne.
Annales de médecine interne, novembre 1969, 120, n° 11, 755-759.
- 34 — KLEEMAN C.R., CZACZKES J.W., CUTLER R., BOSTON R. : Mechanisms of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency. IV. - Antidiuretic hormone in primary and secondary adrenal insufficiency.
Journal of clinical investigation, 1964, 43, n° 8, 1641-1648.
- 35 — KLIMAN B., DUFAU M.L. : Aldosterone secretory reserve in anterior pituitary necrosis.
Clinical research, 1966, 14, 282.
- 36 — LEDERER J. : Insuffisance thyroïdienne d'origine hypophysaire dans les suites éloignées de la poliomyélite et de l'encéphalite.
Annales d'endocrinologie, 1964, tome 25, n° 6 bis, 745-752.
- 37 — LIBERMAN B., WAJCHENBERG B.L., PIERONI R.R. : Water and electrolyte metabolism in adrenal and pituitary insufficiency. II. - Effect of gluco- and mineralocorticoid adrenal steroids on sodium metabolism, with special reference to exchangeable sodium.
Metabolism, 1966, 15, n° 11, 992-1001.
- 38 — LINQUETTE M., FOSSATI P., LEFEBVRE J. : Les insuffisances hypophysaires après hypophysectomies.
Revue du praticien, 1967, tome 17, n° 28, 4001-4008.
- 39 — LINQUETTE M., LEFEBVRE J. : Considérations physiopathologiques des insuffisances surrénales.
Revue du praticien, 1970, n° 11.
- 40 — MARTI-HENNEBERG C., GONZALES-ALVAREZ M.T., AUDI-PARERA L., VILARDELL E. : Hypopituitarisme par nécrose du post-partum associé à un diabète insipide. Possibilité d'une étiologie commune aux deux processus.
Rev. fr. endocrino. nutrition metab., 1972, 13, 123-129.
- 41 — MARTIN L.G., MARTUL P., CONNOR T.B., WISWELL J.G. : Hypothalamic origin of idiopathic hypopituitarism.
Metabolism, 1972, 21, n° 2, 143-149.
- 42 — MARTIN M.M. : Coexisting anterior pituitary and neurohypophyseal insufficiency.
Archives of Internal Medicine, avril 1969, 123, 409-416.
- 43 — MARTIN M.M. : Combined anterior pituitary and neurohypophyseal insufficiency. Studies of body fluid spaces and renal function.
Journal of clinical investigation, 1959, 38, 882-891.
- 44 — MIROUZE J., JAFFIOL C., JULLIEN C., MONNIER L., BALDET L., ROBIN M. : Syndrome d'antidiurèse au cours d'un hypopituitarisme avec myxœdème majeur.
Journal de médecine de Montpellier, 1972, 7, 191-198.
- 45 — MORNEX R., CURE M. : Anatomie et physiopathologie des insuffisances antehypophysaires.
Revue du praticien, 1967, tome 17, n° 28, 3903-3923.
- 46 — MORNEX R., PEYRIN J.O., BERGER M., FRANCHET-SASSOLAS G. : Etude des composés iodés sériques dans l'insuffisance thyroïdienne d'origine centrale.
Annales d'endocrinologie, 1964, tome 25, n° 6 bis, 727-738.

- 47 — MORNEX R., TOURNIAIRE J. : Traitement actuel du diabète insipide. *Revue du praticien*, 1970, tome 20, n° 7, 1013-1024.
- 48 — MURAKAMI M. : Plasma renin activity in panhypopituitarism. Responses to sodium restriction, furosemide and corticotrophin administration. *Acta endocrinologica*, 1972, 69, n° 3, 531-541.
- 49 — ODELL W.D. : Isolated deficiencies of anterior pituitary hormones. *Jama*, 1966, 197, n° 12, 1006-1016.
- 50 — PADUART P., DEMANET J.C., BASTENIE P.A. : L'hyponatrémie du myxoedème. *Presse médicale*, octobre 1968, 76, n° 39, 1861-1862.
- 51 — RAISZ L.G., MAC NEELY W.F., SAXON L., ROSENBAUM J.D. : The effects of cortisone and hydrocortisone on water diuresis and renal function in man. *Journal of clinical investigation*, 1957, 36, 767-779.
- 52 — RAYMOND J.P., DELZANT G., KAC J., GILBERT-DREYFUS : Etats d'anti-diurèse et hyponatrémies au cours des hypothyroïdies. *Annales de médecine interne*, novembre 1970, 121, n° 11, 11-23.
- 53 — ROGER P., BLEIN J.P., BIOULAC P., RIVIERE J. : Hypothyroïdie secondaire avec troubles électrolytiques. *Bordeaux médical*, février 1971, n° 2, 413-422.
- 54 — SALTIEL H., LUTON J.P. : Diagnostic biologique de l'insuffisance antehypophysaire. *Revue du praticien*, 1967, tome 17, n° 28, 3977-3987.
- 55 — SCHAISON G. : Physiopathologie et traitement des hyponatrémies. *Presse médicale*, 1968, 76, 1175.
- 56 — SKRABAL F., ARNOT R.N., JOPLIN G.F., FRASER T.R. : The effect of glucocorticoid withdrawal on body water and electrolytes in hypopituitary patients with adrenocortical insufficiency investigated with ^{77}Br , ^{43}K , ^{24}Na , and $^3\text{H}_2\text{O}$. *Clinical science*, 1972, 43, 79-90.
- 57 — TOURNIAIRE J., GUINET P. : L'hypopituitarisme des tumeurs hypophysaires. *Revue du praticien*, 1967, tome 17, n° 28, 3955-3965.
- 58 — TUTTLE E.P., STEINBERG J.S., WATERS W.C., PREEDY J.R.K. : Sodium conservation in hypopituitarism. *Clinical research*, 1963, 11, 1, 43.
- 59 — WELLINGTON HUNG, MIGEON C.J. : Hypoglycemia in a two-year-old boy with adrenocorticotrophic hormone (A.C.T.H.) deficiency (probably isolated) and adrenal medullary unresponsiveness to insulin-induced hypoglycemia. *Journal of clinical endocrinology*, 1968, 28, 146-152.
- 60 — WILLIAMS G.H., ROSE L.I., DLUHY R.G., DINGMAN J.F., LAULER D.P. : Aldosterone response to sodium restriction and A.C.T.H. stimulation in panhypopituitarism. *Journal of clinical endocrinology*, 1971, 32, 27-35.
- 61 — WRIGHT F.S., BRENNER B.M., BENNETT C.M., KEIMOWITZ R.I., BERLINE R.W., SCHRIER R.W., VERROUST P.J., DE WARDENER H.E., HOLZGREVE H. : Failure to demonstrate a hormonal inhibitor of proximal sodium reabsorption. *Journal of clinical investigation*, 1969, 48, 1107-1113.

